

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MÁSTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS



TRABAJO FIN DE MÁSTER

*“Reabsorción Radicular Fisiológica de los molares temporales  
en niños con Osteogénesis Imperfecta medicados con  
bifosfonatos”*

**AUTOR:**

*Clara Sandibel Garcete Delvalle*

**TUTOR:**

*Dr. M. Joaquín de Nova García*

**Madrid, junio del 2019**

## INDICE

---

<b>INDICE .....</b>	<b>2</b>
<b>COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM) .....</b>	<b>4</b>
<b>ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO .....</b>	<b>9</b>
<b>VISTO BUENO DEL TUTOR .....</b>	<b>10</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>12</b>
<b>1- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>ERUPCIÓN DENTAL .....</b>	<b>13</b>
<b>OSTEOCLASTO .....</b>	<b>15</b>
<b>EL FOLÍCULO DENTAL (FD) .....</b>	<b>17</b>
<b>OSTEOCLASTOGÉNESIS Y OSTEOGÉNESIS .....</b>	<b>20</b>
<b>OSTEOCLASTOGÉNESIS .....</b>	<b>21</b>
<b>OSTEOGÉNESIS .....</b>	<b>25</b>
<b>REABSORCIÓN FISIOLÓGICA.....</b>	<b>27</b>
<b>MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA REBASORCIÓN FISIOLÓGICA DE LA DENTICIÓN TEMPORAL .....</b>	<b>30</b>
<b>OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA .....</b>	<b>35</b>
<b>DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>36</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>36</b>
<b>CLASIFICACIÓN:.....</b>	<b>37</b>
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OI .....</b>	<b>38</b>
<b>MANIFESTACIONES DENTOFACIALES DE LA OI .....</b>	<b>39</b>
<b>TRATAMIENTO DE LA OI .....</b>	<b>42</b>
<b>BIFOSFONATOS .....</b>	<b>43</b>
<b>CLASIFICACIÓN DE LOS BFs .....</b>	<b>43</b>
<b>MECANISMO DE ACCIÓN DEL BFs.....</b>	<b>44</b>
<b>INDICACIONES DE LOS BFs .....</b>	<b>45</b>
<b>EFFECTOS DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE LA ERUPCIÓN DENTAL EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL .....</b>	<b>46</b>
<b>2- ANTECEDENTES.....</b>	<b>49</b>
<b>3- JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>51</b>
<b>4- HIPÓTESIS Y OBJETIVO .....</b>	<b>52</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>52</b>
<b>HIPÓTESIS NULA .....</b>	<b>52</b>
<b>HIPÓTESIS ALTERNATIVA.....</b>	<b>52</b>
<b>OBJETIVOS GENERALES: .....</b>	<b>53</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....</b>	<b>53</b>
<b>5- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>54</b>
<b>5.1 MUESTRA .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1.2 LOCALIZACIÓN, POBLACIÓN Y MUESTRA .....</b>	<b>54</b>

5.1.3 GRUPO DE ESTUDIO .....	55
5.1.4 GRUPO CONTROL .....	55
5.1.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	55
PARA EL GRUPO DE ESTUDIO:.....	55
5.1.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	56
<b>5.2 VARIABLES: VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES.....</b>	<b>56</b>
5.2.1 VARIABLES INDEPENDIENTES: .....	56
5.2.2. VARIABLES DEPENDIENTES:.....	57
5.2.3 SUJETOS DE LA MUESTRA CLASIFICADOS POR LA EDAD Y EL SEXO .....	58
<b>5.3 APROBACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO .....</b>	<b>59</b>
<b>5.4 METODOLOGÍA.....</b>	<b>60</b>
ANÁLISIS RADIOGRÁFICO .....	60
MÉTODO PARA EVALUAR EL PATRÓN DE REABSORCIÓN RADICULAR .....	61
MÉTODO PARA OBTENER EL RATIO CORONO RADICULAR DEL 7.4 Y 7.5 .....	63
OBTENCIÓN DE LAS MEDIDAS .....	64
SECUENCIA DE LA CALIBRACIÓN DE LA RADIOGRAFÍA PANORÁMICA. ....	65
<b>5.5 ANALISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>70</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>71</b>
6.1 PROCESO REABSORTIVO DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO DE ESTUDIO (SUJETOS CON OI) .....	72
6.2 PROCESO REABSORTIVO DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO CONTROL (SUJETOS SANOS) .....	73
6.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PROCESO REABSORTIVO DEL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL .....	74
6.4 ANÁLISIS DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL (SEXO FEMENINO) .....	76
6.5 ANÁLISIS DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL (SEXO MASCULINO).....	78
6.6 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA .....	80
MEDIA, MEDIANA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, PERCENTIL 25 Y PERCENTIL 75 DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE ESTUDIO .....	89
6.7 ESTADÍSTICA INFERENCIAL .....	92
PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN HIPÓTESIS NULA Y HIPÓTESIS ALTERNATIVA .....	92
<b>7- DISCUSIÓN.....</b>	<b>97</b>
<b>8- CONCLUSIONES .....</b>	<b>99</b>
<b>9- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>101</b>
<b>10- ANEXOS.....</b>	<b>114</b>
ANEXO 1 CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE LA FUNDACIÓN AHUCE Y LA UCM.....	114
ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	115
ANEXO 3 APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.....	116
ANEXO 4 FICHA DE RECOGIDA DE DATOS .....	117
ANEXO 5 MATRIZ DE DATOS DEL GRUPO CONTROL .....	118
ANEXO 6 MATRIZ DE DATOS DEL GRUPO DE ESTUDIO .....	119

# COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

---

## **MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

**CENTRO:** FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ESTUDIANTE DE MÁSTER:** CLARA SANDIBEL GARCETE DELVALLE

**TUTOR/ES DEL TFM:** DR. M. JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA

**TÍTULO DEL TFM:** *“Reabsorción Radicular Fisiológica de los molares temporales en niños con Osteogénesis Imperfecta medicados con bifosfonatos”*

**FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA:** septiembre del 2018

### **1. Objeto**

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

### **2. Colaboración**

El tutor del TFM y el autor de este, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de



colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

### **3. Normativa**

- Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

### **4. Obligaciones del estudiante de Máster**

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

### **5. Obligaciones del tutor/es del TFM**

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

## **6. Buenas prácticas**

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado de este. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

## **7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos**

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

## **8. Confidencialidad**

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

## **9. Propiedad intelectual e industrial**

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

## **10. Periodo de Vigencia**



Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.

- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.

**Firmado en Madrid, a 7 días del mes de junio del 2019**

<p>El estudiante de Máster</p>          <p>Fdo.:</p> 	<p>El Tutor/es</p>           <p>Fdo.:</p>
--	---

**SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS.**

## ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

---

D./Dña. Clara Sandibel Garcete Delvalle con NIF 72296182 Y, estudiante de Máster en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2018-2019, como autora del trabajo de fin de máster titulado

*“Reabsorción Radicular Fisiológica de los molares temporales en niños con Osteogénesis Imperfecta medicados con bifosfonatos”*

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo tutor es

Dr. M. Joaquín de Nova García

---

### DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

**Firmado en Madrid, a 7 días del mes de junio del 2019**

Fdo.:



Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

## VISTO BUENO DEL TUTOR

---



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**VISTO BUENO DEL TUTOR**

**MÁSTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

### ***El profesor/a tutor***

Nombre y apellidos: Dr. M. Joaquín de Nova García

### ***del alumno/a***

Nombre y apellidos Clara Sandibel Garcete Delvalle

***encuadrado en la línea de investigación:*** Desarrollo orofacial y protocolos de atención en niños con necesidades especiales.

### **DA EL VISTO BUENO**

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

*“Reabsorción Radicular Fisiológica de los molares temporales en niños con Osteogénesis Imperfecta medicados con bifosfonatos”*

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

Madrid, 7 de junio del 2019.



Fdo: el profesor

## AGRADECIMIENTOS

---

Al Dr. M. Joaquín de Nova García por dedicarme tanto tiempo y esfuerzo.  
Gracias por toda la ayuda que me ha dado.

A la Dra. Rosa Mourelle por su ayuda incondicional.

A nuestros niños/as ejemplo de superación que día tras día nos enseñan a seguir adelante superando las dificultades.

A toda la familia del título propio ***“Atención Odontológica Integrada en el Niño con Necesidades Especiales”*** de la Universidad Complutense de Madrid.

A mi familia, en especial a mi abuela por apoyarme siempre en mis decisiones y acompañarme en todo momento.

A David, por estar siempre apoyándome a conseguir mis propósitos.

A todos ¡¡¡**Muchas Gracias!!!**



## 1- INTRODUCCIÓN

---

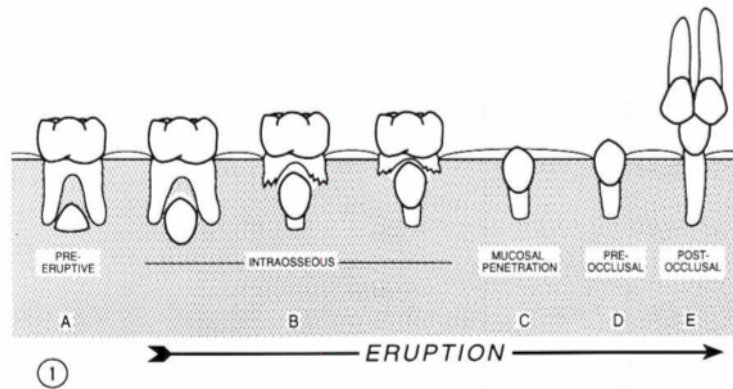
### ERUPCIÓN DENTAL

---

La erupción dental es un proceso complejo en el cual el diente se desarrolla dentro del hueso alveolar y se mueve dentro del este hasta llegar a su posición funcional dentro de la cavidad oral. Para las especies con más de una dentición, la erupción de la segunda dentición reabsorbe la raíz consiguiendo su exfoliación. (fig.1) (1)(2)

#### **Representación esquemática de la erupción del primer premolar mandibular permanente humano.**

El crecimiento del diente permanente se forma en la cripta ósea entre las extremidades de la raíz del primer molar temporal. Durante el periodo pre eruptivo (A), la erupción se inicia antes de que se forme la corona, el primer signo es un área de reabsorción ósea sobre la punta de la cúspide. Durante la fase intraósea (B) se inicia la formación radicular y el diente se desplaza hacia una vía de erupción formada por la reabsorción del hueso primario. Después de la exfoliación del diente temporal, el diente en erupción penetra el epitelio oral (C) aumenta la velocidad de erupción hasta que exista contacto oclusal con el antagonista (E).



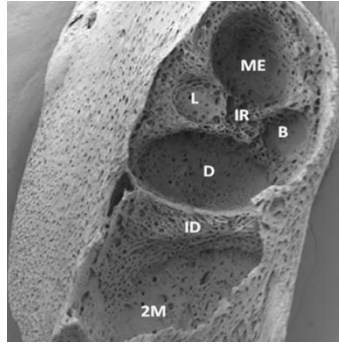
**Figura 1. Representación esquemática de la erupción del primer premolar mandibular permanente. Tomado de Marks y cols. (1)**

Para que se produzca la vía de erupción es necesario que el hueso primario se reabsorba durante la fase intraósea. Existen genes específicos localizados en el FD. Con el fin de producir dos eventos celulares necesarios la osteoclastogénesis (reabsorción del hueso primario) y la osteogénesis (formación de hueso produciendo la vía de erupción). Estos eventos están regulados cronológica y espacialmente.

Existe regulación cronológica ya que primero se produce la osteoclastogénesis con mayor intensidad y va disminuyendo hasta dar lugar a la osteogénesis en mayor intensidad.

Es un evento localizado ya que en la región coronal del FD se produce la osteoclastogénesis y en la región apical se produce la osteogénesis. (3)

El mecanismo de erupción es el mismo, pero el tiempo de erupción es diferente para cada diente.(3)



**Figura 2. Microscopia electrónica de barrido del hueso alveolar del primer molar (1ºM) y segundo molar (2ºM) de rata.** Se observa crecimiento óseo en el hueso del 1ºM (erupciona a los 7-8 días) pero en el hueso alveolar del 2ºM apenas se observa crecimiento óseo. **Tomado de Wise y cols.(3)**

**Existen dos mecanismos celulares necesarios para que se produzca la erupción: la osteoclastogénesis y la osteogénesis.**

Por un lado, debe producirse la **osteoclastogénesis** del hueso alveolar que recubre la corona del diente y por consiguiente se forme la vía de erupción. Por otro lado, debe producirse la **osteogénesis** que impulse el diente a través de su vía de erupción.

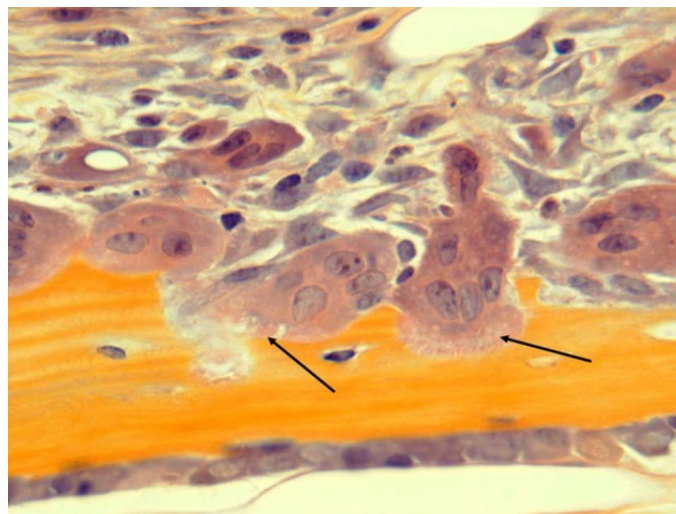
A principios de la década de los ochenta se delinearon los tejidos necesarios para que se produzca la erupción dental. Entre ellos el folículo dental, las células mononucleares, los osteoblastos, osteoclastos y los mecanismos moleculares de las células óseas.

## OSTEOCLASTO

El osteoclasto es una célula multinucleada que degrada, reabsorbe y remodela el hueso. Está implicada en el remodelado óseo. Deriva de las células hematopoyéticas. Son células acidófilas y polinucleadas de gran tamaño.

Los osteoclastos se caracterizan por poseer una porción de su membrana "arrugada", en forma de ribete en forma de cepillo, rodeado de un citoplasma libre de orgánulos llamada "zona clara", el cual se adhiere a la superficie del hueso mediante integrinas, unos receptores especializados del hueso.

El proceso de reabsorción se inicia cuando la célula excreta lisosomas con enzimas capaces de producir un medio ácido debajo del ribete en cepillo como consecuencia del transporte de protones mediante la bomba de protones ATP-dependiente, el intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y la anhidrasa carbónica. Las enzimas lisosomales de los osteoclastos implicados en este proceso son cistein-proteasas como la catepsina. Las enzimas lisosomales solo son liberadas en la zona clara produciéndose en esta área las reacciones de degradación de la matriz que deben producirse antes de que el medio ácido disuelva las sales minerales del hueso.

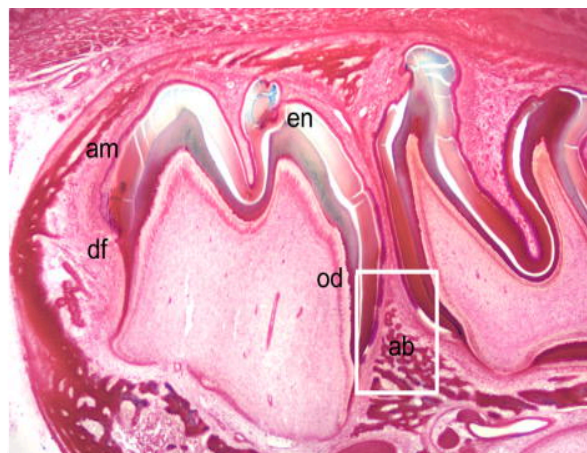


**Figura 3. Osteoclasto, borde en ribete de cepillo (flecha negra) reabsorbiendo hueso activamente. Hematoxilina eosina naranja G, y phoxine. Tomado de Boyce y cols.(4)**

## EL FOLÍCULO DENTAL (FD)

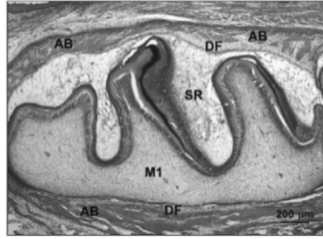
---

El FD, se origina en la mesénquima de la cresta neural, es un saco de tejido conectivo que rodea el órgano del esmalte de cada diente.



**Figura 4. Corte histológico de un molar de rata en desarrollo, se observa el folículo dental (df) como una unidad de tejido conectivo, en la circunferencia del diente en desarrollo, ameloblastos circundantes (am), esmalte (en) y odontoblastos (od). Hueso alveolar (ab). Tomado de Luan y cols. (5)**

El FD (Fig. 5) tiene varias funciones durante la vida dentaria. Su presencia es necesaria para que se produzca la erupción.(6)(7) Durante el proceso de erupción dental regula la osteoclastogénesis y las osteogénesis.(8)(9)(10)



**Figura 5. Corte longitudinal del primer molar de rata en el día 3 después del nacimiento con microscopio electrónico de transmisión. Se observa el folículo dental (FD), que rodea el primer molar (1M). El molar está encerrado dentro del hueso alveolar (AB). Tomado de Wise y cols. (11)**

Los estudios donde el FD se extirpa quirúrgicamente, no se produjo la erupción dental.(7) Otros estudios donde el FD se deja intacto, pero se reemplazó el diente por una réplica metálica, éste erupcionó.(6) Además de demostrar que el FD es necesario para la erupción dental, se demuestra que otros tejidos como la pulpa dental y la raíz no son necesarios para que se produzca la erupción dental.

A medida que el diente erupciona y perfora la encía, el FD se diferencia en ligamento periodontal (LPD), para anclar el diente en el hueso alveolar circundante. Además de diferenciarse en LPD, existen estudios sobre su diferenciación en fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos del hueso alveolar.(12)(13)

El LPD contribuye en la elevación del diente a su plano oclusal durante la fase supraósea de la erupción.(14)(15)

### **Así también el FD es una fuente de células madre:**

Se han identificado cinco fuentes de células madre en el tejido dental. La pulpa(16), el ligamento periodontal(17), dientes deciduos exfoliados(18), el folículo dental(19) y la papila apical de la raíz(20). Estas células madre de origen dental derivan de la cresta neural no tienen el mismo origen que las células madre de la médula ósea que derivan del mesoderma.(21)(22)(23)

Se están estudiando las posibles aplicaciones de las células madre del folículo dental en la regeneración ósea y del tejido periodontal.(24)

Describiremos dos regiones en el FD. Estas regiones están diferenciadas espacialmente y por los mecanismos celulares que se producen. La región coronal y región apical (Fig. 6). Ambas regiones son necesarias para que se produzca la erupción.(3) Estudios donde se extirpó la región coronal no se produjo la reabsorción del hueso primario y el diente no erupcionó.(25)

## OSTEOCLASTOGÉNESIS Y OSTEOGÉNESIS

---

En la región coronal se produce la **osteoclastogénesis**, proceso en el cual se reabsorbe el hueso coronal, mientras que en la región basal se produce la **osteogénesis** en el cual se produce hueso que impulsa al diente a través de su vía de erupción. (3)

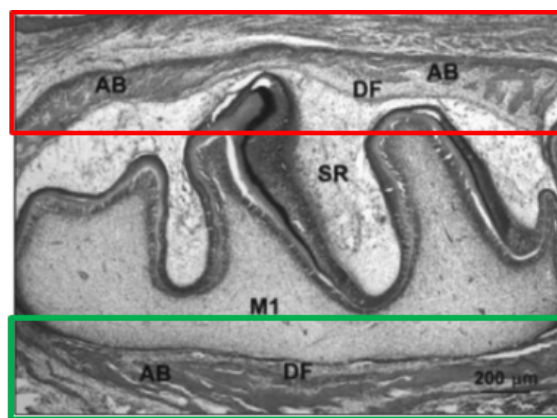


Figura 6. **Corte longitudinal del primer molar de rata en el día 3 después del nacimiento con microscopio electrónico de transmisión.** Dentro del cuadro rojo se localiza la región coronal del FD y dentro de cuadro verde se localiza la región apical del FD (Región coronal: color rojo; región apical (color verde). **Tomado de Wise y cols. (11)**

En el momento previo al inicio de la erupción existe una gran afluencia de células mononucleares alrededor del FD con aumento de osteoclastos en la cripta del hueso alveolar.(26) Estudios posteriores demuestran la existencia de gran cantidad de células mononucleares precursoras de osteoclastos.(27)(10)(28)(29)



## OSTEOCLASTOGÉNESIS

---

Las moléculas que producen la osteoclastogénesis y la osteogénesis son: el factor estimulante de colonias (**CSF-1**) y la proteína uno quimiotáctica de monocitos (**MCP-1**), **RANK-L**, el polipéptido endotelial activador de monocitos (**EMPA-II**), la osteoprotegerina (**OPG**), el factor de crecimiento endotelial vascular (**VEGF**), el factor de necrosis tumoral alfa (**TNF- $\alpha$** ), la metaloproteinasa (**MMP**) y la proteína morfogenética del hueso (**BMP-2**).

### **El factor estimulante de colonias (CSF-1), la proteína uno quimiotáctica de monocitos (MCP-1),**

Los estudios de **RT-PCR** (Reacción de la cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) demuestran que el CSF-1 y la MCP-1 se expresan al máximo en el día 3. Estudios en ratones demuestran un flujo máximo de células mononucleares durante los primeros días. (30)(31) Tanto la MCP-1 como el CSF-1 son secretados por células del DF para producir quimiotaxis de monocitos.(32)

EMPA-II además de producir quimiotaxis regula la expresión génica de CSF-1 y MCP-1 promoviendo indirectamente el reclutamiento de células mononucleares.(33)(34)(35)

### **El polipéptido endotelial activador de monocitos (EMPA-II)**

Estudios recientes con técnica de **microarrays** demuestran que además de MCP-1 y CSF-1, existe otra citoquina quimiotáctica. la expresión máxima del EMAP-II se produce en días 1-3.(36)

## **El sistema RANKL/OPG**

Se requiere de RANKL para iniciar la osteoclastogénesis.(11) En el tercer día también existe niveles de RANKL, pero no en concentraciones altas.(37)

El CSF-1 aumenta la expresión del RANK para establecer la unión con el RANKL(38). La unión de RANK con RANKL promueve CSF-1 y la proliferación de células clásticas.(39)(40)

Los dientes no erupcionan cuando existen niveles bajos o están alterados el CSF-1 y RANKL.(41)(42)

EL RANKL necesario para la reabsorción del hueso alveolar proviene del FD. (43) Por lo tanto, a consecuencia del aumento de RANKL, la relación **RANKL/OPG positiva** promueve la formación de osteoclastos.

Los estudios de experimentación en ratas con alteración del sistema RANKL/OPG no se produce la erupción dental.(43)(44)

La expresión génica de la osteoprotegerina (OPG) disminuye en el tercer día, para que se produzca la osteoclastogénesis.(34)

La OPG contrarresta los efectos del RANKL. Compite con el RANKL por la activación del receptor del factor nuclear KB, de esta forma inhibe la diferenciación y activación de osteoclastos y disminuye la reabsorción ósea.

Los niveles de OPG y RANKL son altos en el décimo día, dando una menor osteoclastogénesis. A diferencia del tercer día donde existe mayor osteoclastogénesis y los niveles de OPG Y RANKL son bajos.(34) (37)

## **La Proteína 1 frizzed (SFRP-1)**

La proteína 1 frizzed (SFRP-1), según estudios de *microarrays* se encuentra en concentraciones bajas en el tercer día y según van pasando los días va

aumentando su concentración hasta llegar al décimo día para producir osteogénesis. (36)

Durante la osteoclastogénesis la SFRP-1 inhibe la OPG. La inhibición de la OPG permite la estimulación y formación de los osteoclastos. (36)

### **El Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

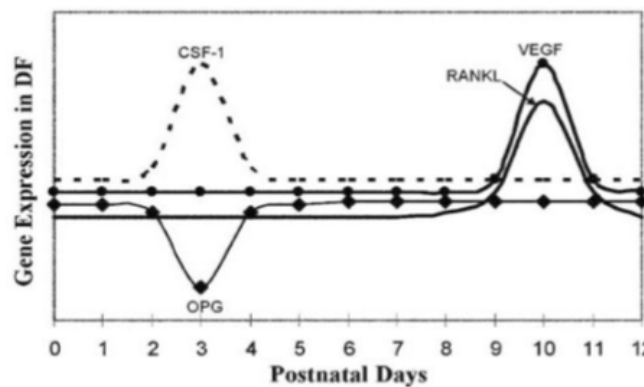
Los niveles de la CSF-1 va disminuyendo según pasan los días, se reemplaza por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se expresa al máximo en alrededor del noveno día.(45)

VEGF aumenta la expresión de RANK precursor de los osteoclastos,(46) al igual que CSF-1. Junto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que se expresa en mayor cantidad en el día 9, aumentando los niveles de VEGF en las células del FD.(47)

### **El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**

El TNF- $\alpha$  promueve la osteoclastogénesis.

La regulación y la expresión génica de todas estas moléculas en el FD es necesaria para producir la osteoclastogénesis reabsorción del hueso alveolar para crear la vía de erupción se resumen en la tabla 1.(3)



**Figura 7. Representación gráfica de la expresión genética en el DF del primer molar de rata durante varios días después del nacimiento.** En el día 3 se produce una mayor osteoclastogénesis, la OPG disminuye para establecerse una relación RANK/OPG favorable para promover la osteoclastogénesis. Los niveles de CSF-1 son altos para disminuir los niveles de OPG, la CSF-1 recluta las células precursoras de los osteoclastos y la osteoclastogénesis. Con el paso de los días va disminuyendo la osteoclastogénesis hasta el día 10 donde aumenta los niveles de VEGF esto estimula la expresión de RANKL y CSF-1. Los niveles de RANKL aumentan produciendo una relación RANKL/OPG para disminuir la osteoclastogénesis. **Tomado de Wise y cols. (11)**

**Expresión génica del DF de rata en el día 3 (cuando se produce la máxima osteoclastogénesis) y en el día 10 (cuando se produce menor osteoclastogénesis).**

	OPG	RANKL	CSF-1	VEGF	TNF- $\alpha$	EMAP-II	MCP-1	SFR-1*
Día 3	+	++	+++	+	+	+++	+++	+
Día 10	++	+++	+	+++	+++	+	+	+

**Tabla 1. Eventos celulares y moleculares que se producen durante la erupción.** **Tomado de Wise y cols. (3)** + nivel bajo ++ nivel basal +++ nivel alto \*nivel bajo en los días 3 y 10 pero en otros días niveles altos.

## OSTEOGÉNESIS

---

La osteogénesis es el segundo proceso necesario para que se produzca la erupción dental. La expresión de genes específicos cronológica y espacialmente regula la osteogénesis en la mitad basal.

El crecimiento óseo es necesario durante la erupción, la extirpación quirúrgica de la base del FD inhibe la erupción dental, así como la formación del hueso alveolar en la base de la cripta del hueso.(25) La expresión de genes específicos cronológica y espacialmente regula la osteogénesis en la mitad basal.

La formación del hueso alveolar en la base del diente desempeña un papel muy importante durante **la fase intraósea de la erupción**. Schicer describió en 1970, un crecimiento del hueso alveolar en la cresta del tabique interradicular de los molares en humanos.(48) Existe una relación positiva entre la formación rápida de hueso con la velocidad de erupción.(49)

Durante la fase intraósea el crecimiento óseo es abundante en el tabique interradicular de modo que el diente no puede moverse sino a través de la vía de erupción. (27)(50)

### **La metaloproteinasa (MMP)**

Estudios en ratones con metaloproteinasa tipo 1 (MT1-MMP) alteradas se demostró un retraso en la erupción.(51)(52).

### **La proteína morfogenética del hueso (BMP-2)**

La expresión génica de BMP-2, aumenta en el día 3, con la máxima expresión en el día 9, después de nacimiento.(53) Por lo tanto, la BMP-2 regula la osteogénesis del crecimiento de hueso basal en la cripta.

La expresión cronológica diferencial de los genes en el FD, así como la expresión espacial de los eventos celulares de la osteoclastogénesis y la osteogénesis son necesarios y críticos para que se produzca la erupción dental.

## REABSORCIÓN FISIOLÓGICA

---

La reabsorción radicular de los dientes primarios es un proceso fisiológico que forma parte del crecimiento y desarrollo normal de la dentición. Esto permite la exfoliación de los dientes temporales y la emergencia de los dientes permanentes.(54)

Se han estudiado varios aspectos sobre la reabsorción radicular de los dientes temporales, como la forma anatómica, el patrón, la simetría, el tiempo, el efecto de la caries, la relación con la dentición sucesora y la ausencia de estos.(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)

Como habíamos comentado en la introducción, la erupción de la segunda dentición reabsorbe la raíz de la dentición temporal con el fin de producirse la exfoliación (fig. 1).(1)(2)

Las raíces de los dientes temporales se reabsorben cuando el diente permanente comienza una erupción activa y el folículo se acerca a la superficie de la raíz. La posición del folículo dental permanente es por lingual respecto a sus precursores los dientes temporales. El diente permanente entra en erupción en dirección vestibular y luego incisal dando como resultado la reabsorción de la raíz del diente temporal y su exfoliación. Si la dirección de la erupción del diente permanente difiere puede erupcionar por lingual antes de la exfoliación del diente temporal. (Fig. 8)



**Figura 8.** Se observa la erupción del incisivo lateral inferior izquierdo (3.2) por lingual y persistencia del incisivo lateral inferior izquierdo temporal (7.2). Paciente del título propio **“Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”**, UCM

La reabsorción radicular fisiológica del temporal procede de un periodo sin reabsorción a un periodo de reabsorción y por consiguiente el desarrollo de la dentición permanente. Estos dos sucesos están mediados por los odontoclastos que rodean la región coronal del folículo dental. (66)

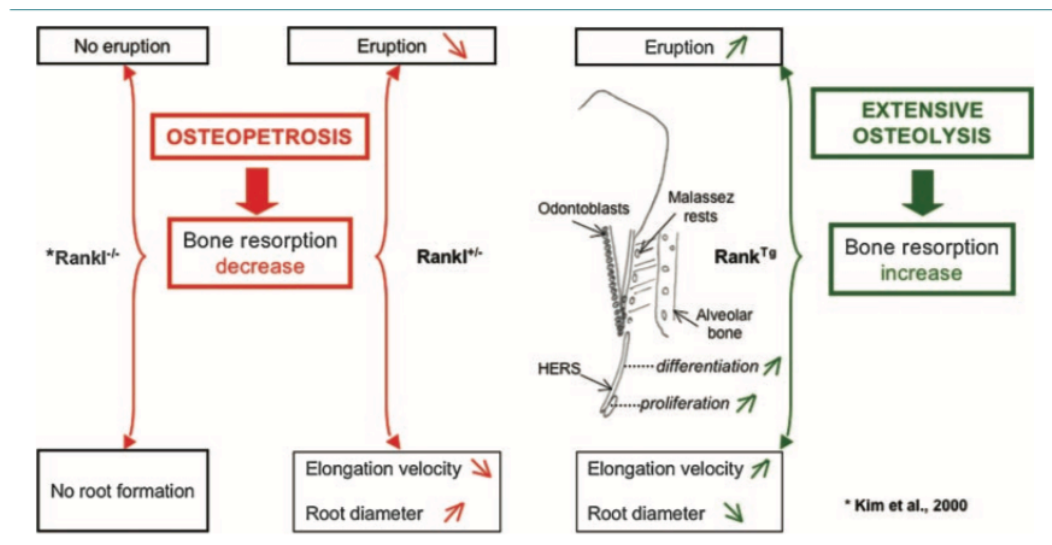
Los odontoclastos tienen características ultraestructurales, enzimáticas y metabólicas similares a los osteoclastos. (67) (68)

Durante la osteoclastogénesis, el activador del NF- $\kappa$ B, el ligando RANKL y el receptor RANK tienen un papel crucial en la inducción y la diferenciación de osteoclastos (69), mientras que la OPG es un receptor señuelo para RANKL que suprime la diferenciación y la formación de osteoclastos.(70)

En condiciones de reabsorción (osteoclastogénesis) los tejidos periodontales (el cemento, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y el ejido epitelial) expresan RANKL en lugar de OPG para activar a los osteoclastos y producirse así la reabsorción. (71)(72)(73)(74)

Pero en condiciones de no reabsorción los tejidos periodontales expresan **OPG** que se une al **RANK** disminuyendo la producción de osteoclastos y por consiguiente inhibiéndose así el proceso de reabsorción.





**Figura 9. Esquema representativo de como la alteración de los niveles de RANKL altera la reabsorción influyendo en la reabsorción, en la longitud y el diámetro radicular. En enfermedades óseas como la osteopetrosis, la ausencia de reabsorción ósea bloquea o retrasa la erupción a diferencia de cuando se produce mayor reabsorción ósea la erupción se adelanta, la elongación radicular aumenta y el diámetro radicular disminuye. Tomado de Castaneda y cols. (75)**

## MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA REBASORCIÓN FISIOLÓGICA DE LA DENTICIÓN TEMPORAL

---

Fanning en 1961; Moorres y Cols en 1963; Knott y O`Meara en 1967 entre otros autores. Cuantificaron la extensión y el tiempo de reabsorción radicular de los dientes temporales comparando la raíz reabsorbida y la longitud total de la raíz con registros de radiografías panorámicas anteriores. Estos son los primeros estudios que describen el patrón de reabsorción radicular.

Estos autores han dividido la longitud radicular en segmentos iguales y asignaron cada segmento al estadio que más se acerque. En caso de no tener registro previo radiográfico la reabsorción de la raíz se compara con la radiografía de un diente promedio. Con este método se asigna subjetivamente a cada diente en una etapa específica de reabsorción.(58)(59) Algunos de los estudios se realizaron en incisivos temporales(76) o caninos(57) y otros autores realizaron estudios sobre estadios de reabsorción radicular de los caninos y molares temporales por separado(55) (56).

Stage	Coded Symbol
Root intact	Res O
Root shows blunting or rounding at apex	Res i
Root resorbed $\frac{1}{4}$	Res $\frac{1}{4}$
Root resorbed $\frac{1}{3}$	Res $\frac{1}{3}$
Root resorbed $\frac{1}{2}$	Res $\frac{1}{2}$
Root resorbed $\frac{2}{3}$	Res $\frac{2}{3}$
Root resorbed $\frac{3}{4}$	Res $\frac{3}{4}$
Root entirely resorbed	Res c
Exfoliation	Exf

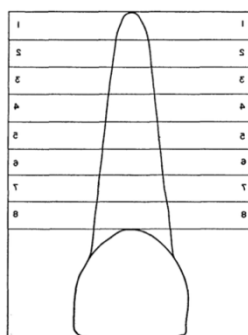
**Tabla 2. Estadios de reabsorción radicular y símbolos. Tomado de Fanning.(77)**



Figure 6.—Stages selected as standards for assessing the root resorption of deciduous molars.

**Figura 10. Estadios de reabsorción radicular de los molares temporales.**  
Tomado de **Fanning**.(77)

Nanda en 1969, dividió la raíz en ocho segmentos iguales e ilustró y tabuló la extensión de la reabsorción radicular de cada diente categorizándolo en edad de 1 año para edades de 6 a 12 años (Fig. 11), según los datos de Lucknow, India.(58)

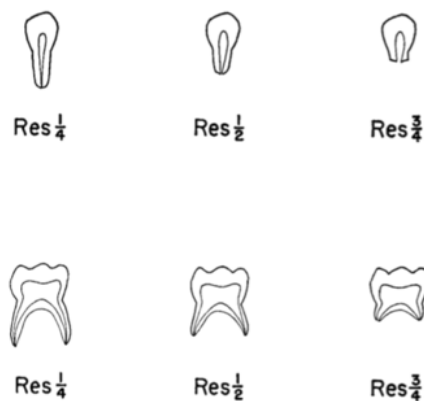


**Figura 11. División arbitraria de la raíz entre 8 segmentos para la medición de la reabsorción radicular.** Tomado de **Nanda**.(58)

Haavikko en 1973, proporcionó datos de edad para la reabsorción radicular de una muestra de 885 niños de edades comprendidas de entre 2 a 13 años. Estableció una escala de reabsorción radicular en 6 etapas. Encontró algunas diferencias entre sexos, un retraso de 0,5 años de reabsorción radicular de los niños en comparación con las niñas.(59)

Ambos estudios Nanda en 1969 y Haavikko en 1973 estudiaron conjuntamente la reabsorción mesial y distal del molar temporal. Es decir, no han estudiado por separado las raíces del molar. En la actualidad existe literatura científica que describe que la reabsorción radicular mesial y distal de un mismo molar no se realiza de forma simétrica en la mayoría de los casos.

Fanning en 1961 y Moorrees en 1963, ilustraron los estadios de reabsorción radicular como si existiese una reabsorción radicular simétrica de la raíz mesial y distal. (Fig. 12)



**Figura 12 Estadios de reabsorción radicular simétrica de caninos y molares temporales. Tomado de Moorrees y cols.(55)**

Las raíces de los molares pueden reabsorberse de forma lateral sobre todo si el premolar no se localiza entre las raíces del molar temporal. Si el premolar está inclinado hacia distal, la raíz distal se reabsorberá de manera desigual y viceversa.(56)(55)

**Haavikko** en 1973, analiza la reabsorción fisiológica de los cinco dientes primarios del cuadrante inferior izquierdo (tercer cuadrante) en una población infantil de Helsinki, en el cual describe cinco estadios de reabsorción radicular. (Tabla 5)

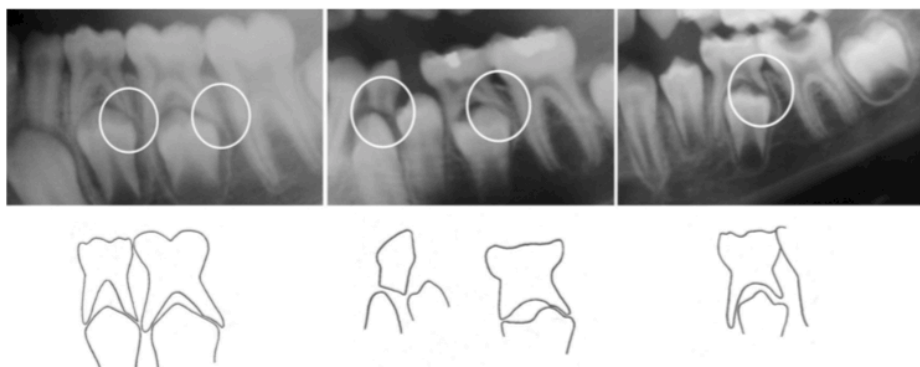
$Res_i$	= initial resorption
$Res_{1/4}$	= $\frac{1}{4}$ of the root resorbed
$Res_{1/2}$	= $\frac{1}{2}$ of the root resorbed
$Res_{3/4}$	= $\frac{3}{4}$ of the root resorbed
$Res_c$	= root completely resorbed

**Tabla 3. Estadios de reabsorción radicular del diente temporal. Tomado de Haavikko k. (59)**

Prove y cols. en 1992 y Peretz y cols. en 2013, indican que la raíz mesial y distal de los molares temporales tienen patrones de reabsorción diferentes. En un 36% de los casos las raíces de los molares se reabsorben de forma desigual. En mayor porcentaje el segundo molar temporal.(65)(61)



**Figura 13: Segundo molar temporal en el que se aprecia la falta de reabsorción de la raíz distal. Tomado de Prove y cols. (61)(65)**



***Figura 14. Reabsorción asimétrica de las raíces del segundo molar temporal izquierdo. Tomado de Fulton y cols.(78)***

Knott y O`Meara en 1967; O`Meara y Knott en 1967; Moorrees en 1963, Fanning en 1961 y Nanda en 1961 utilizaron radiografías intraorales (las periapicales) para realizar sus estudios.

Sin embargo, la radiografía panorámica es utilizada con mayor frecuencia como prueba complementaria para establecer el diagnóstico y plan de tratamiento dental.

Haavikko y Mattila en 1973 compararon el patrón de reabsorción radicular de las radiografías periapicales y las radiografías panorámicas, encontraron una gran concordancia entre los dos tipos de radiografías. Aunque llegaron a la conclusión que las radiografías panorámicas son más fiables.(79)

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

---

La osteogénesis imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos de cristal”, es un trastorno hereditario heterogéneo del tejido conectivo comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas.

La identificación del primer gen recesivo para la OI en 2006 (80)(81) inició un *boom* de información sobre la genética y el mecanismo de producción de esta displasia ósea.(82)

Anteriormente, la OI era conocida como una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en COL1A1 y COL1A2, que codifica la cadena  $\alpha 1$  (I) y  $\alpha 2$  (I) de colágeno tipo I.(73)

El colágeno tipo I es la proteína más abundante de la matriz extracelular del hueso, la piel y los tendones. Aunque alrededor del 85-90% de los casos son causados por mutaciones estructurales o cuantitativas que codifican el colágeno. El trastorno ahora se entiende más como un trastorno predominantemente relacionado con el colágeno.(82) (84)

Existen siete formas recesivas que causan defectos en genes cuyas proteínas interactúan con el colágeno durante el plegamiento o en las modificaciones postraduccionales.

Los avances, revelan cambios en el metabolismo y el desarrollo de las células óseas, iniciando una nueva era para el diagnóstico y el posible tratamiento.

Este trastorno genético heterogéneo, en el 90% de los casos presenta mutaciones autosómicas dominantes, siendo menos comunes las mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida. (85)

## DIAGNÓSTICO

---

El diagnóstico inicial se base en los hallazgos clínicos y radiográficos.(86) La densidad ósea por absorción de rayos X de energía dual proporciona una información útil. En la OI causada por un defecto de colágeno tipo I a IV, la histomorfometría ósea proporciona información sobre el volumen óseo y el número de trabéculas, con una cinética de rotación alta.(87)(88) mientras que la histología es distintiva en los tipos V y VI.(89) Esta prueba invasiva ha sido sustituida por las pruebas moleculares para todos los tipos y medidas del factor del pigmentario derivado del epitelio.

## EPIDEMIOLOGÍA

---

La incidencia se establece con una relación 1:15.000 o 1:20.000 nacidos vivos.(90) El escaso número en todo el mundo coloca a la OI dentro del grupo de las enfermedades raras. La incidencia exacta no está establecida por la variabilidad de la manifestación clínica y el gran número de casos con mutaciones nuevas (*mutación de novo*). Muchos pacientes con sintomatología leve podrían tener OI y no estar diagnosticados.(91)(92)

AHUCE, Asociación Huesos de Cristal de España, que tiene como fuente el Instituto Nacional de Estadística, publicó a principios del año 2015 en su página web (<http://www.ahuce.org>), una estimación de afectados de OI en España por provincias.(85)(93)

No existe relación entre la OI y el sexo, la raza o etnia.(85)(94)



## CLASIFICACIÓN:

---

En 1979 Sillence, clasificó la OI en cuatro tipos según las características clínicas y radiográficas.(86)

- Tipo I leve con esclerótica azul
- Tipo II pre o perinatalmente letal
- Tipo III gravedad alta
- Tipo IV gravedad moderada

Con el avance de la histología moderna ósea(95)(96), se han ido añadiendo subdivisiones adicionales a la clasificación original establecida por Sillence,(86) se han agregado 3 tipos de OI. (97)(89)

- Tipo V con formación de callo hiperplásico
- Tipo VI acumulación de osteoide no mineralizado en la histología ósea
- Tipo VII rizomelia

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OI

---

Al estar alterado el tejido conectivo todos los tejidos formados por tejido conectivo podrían estar afectados. (98)

Existen manifestaciones esqueléticas y no esqueléticas. Esclerótica azul (fig. 15), pérdida auditiva, disminución de la función pulmonar, regurgitación valvular cardíaca, fracturas causadas por traumatismos leves, deformidades de los huesos largos y el retraso en el crecimiento son las características clínicas de la OI.

Dependiendo de la edad y la gravedad, las características clínicas pueden incluir deformidad de la pared torácica como pectus excavatum o carinatum, escoliosis o cifosis.(82)

Las radiografías revelan osteopenia generalizada, curvatura de los huesos largos, compresiones vertebrales, etc.



**Figura 15.** Se observa la esclerótica de color azul, manifestación clínica de la OI tipo I. Paciente del título propio **“Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”**, UCM.

## MANIFESTACIONES DENTOFACIALES DE LA OI

---

Los pacientes con OI pueden presentar dientes con dentinogénesis imperfecta (D.I)



**Figura 16.** Niña con OI tipo I y DI tipo I. **Paciente del título propio “Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”, UCM**

En la DI (Fig. 15) se describe una dentina aberrante de color opalescente y frágil. Este término se utilizó por primera vez por Barret en 1882, y el término dentina opalescente fue acuñado por primera vez por Skillen, Finn y Hodges.

**Existen tres tipos de DI según la clasificación de Shield y colaboradores.(99)**

- Tipo I asociado a OI. Ambas alteraciones tienen defectos del mesodermo, pero no todos los pacientes con OI presentan DI. (Fig. 16).
- Tipo II

- Tipo III asociada por Bradywine, presenta una variedad rara se caracteriza por dientes con forma de concha, con poca dentina y múltiples exposiciones pulpaes en dentición primaria.

La clasificación de Shield y cols, no tiene en cuenta la etiología molecular de los defectos hereditarios de la dentina.

Clínicamente los dientes con DI (Fig. 17) se caracterizan por una translucidez de color ámbar, el color varía de amarillo a azul-gris. Presentan una constricción cervical marcada con una corona ancha. Algunos artículos describen al diente con DI como la forma de tulipán, el esmalte se fractura fácilmente exponiendo la pulpa causando sensibilidad y alteraciones en la masticación.(100)(101)

Las alteraciones en la calidad y cantidad de colágeno tipo I pueden producir alteraciones morfológicas de los huesos faciales que dan como resultado un crecimiento anormal del macizo maxilofacial, los maxilares y los dientes.

Los pacientes con OI tiene un perfil facial característico, las maloclusiones se acentúan a medida que van creciendo el paciente. Tienen dimensiones verticales disminuidas, divergencia facial y tendencia del crecimiento mandibular.(100) Las maloclusiones de clase III (91), mordida abierta anterior y mordida cruzada (Fig. 17) son las maloclusiones más prevalentes.(102)



**Figura 17.** Niña con DI tipo I en dención temporal y con modrida cruzada. **Paciente del título propio “Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”, UCM.**

Las diferentes características faciales de los distintitos tipos de OI están relacionados con la gravedad del tipo de OI. Los pacientes con OI, tienen caras triangulares, el hueso temporal prominente. (103) Cabeza relativamente más grande que la circunferencia.(73).

## TRATAMIENTO DE LA OI

---

Los niños con OI tienen numerosas fracturas incluso en los tipos leves de OI, el riesgo de fractura de algún hueso largo (fémur, tibia, peroné, húmero, radio o cúbito) es 100 veces mayor que en la población general. Casi el 75% de los pacientes con OI leve tienen al menos una fractura de alguna vertebra.(105)

Los niños con OI grave tienen complicaciones adicionales, como deformidades de la tibia y el fémur, que requieren corrección por medio de una cirugía de varilla intramedular antes de que sea posible caminar.(106)

No existe ningún tratamiento de la OI que aborde el defecto genético subyacente solo existen tratamientos sintomáticos.

El tratamiento sintomático con bifosfonatos (Bfs) por vía intravenosa se ha utilizado ampliamente desde que **Glorieux y cols.**(107) en 1998 describieron los efectos positivos de los Bfs en niños con OI. Entre los efectos positivos se describen el alivio del dolor óseo de forma rápida, ausencia de nuevas fracturas, remodelación de huesos vertebrales previamente fracturados y reducción del número de fracturas de los huesos largos.(107)(108)

El tratamiento con Bfs por vía intravenosa en niños con OI conduce a un aumento rápido de la masa ósea a través de la modulación de los procesos dependientes del crecimiento. Por lo tanto, los efectos del Bfs son mucho mayores en los niños que en los adultos.(109)(110)

## BIFOSFONATOS

---

Los bifosfonatos son sintéticos, no hidrolizables análogos del pirofosfato, que se caracteriza por la estructura P-C-P.(111)(112) Tiene mucha afinidad a la hidroxiapatita sobre todo en los sitios de metabolismo activo de la matriz ósea durante la reabsorción.

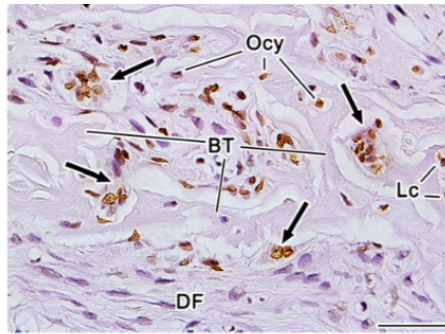
Los bifosfonatos (BFs) son potentes inhibidores de los osteoclastos y según el tipo de BFs tienen mecanismos de acción diferentes.

## CLASIFICACIÓN DE LOS BFS

---

Son clasificados según su estructura química contengan o no nitrógeno. Se clasifican en Bfs nitrogenados y los Bfs no nitrogenados los de primera generación.(113) (112)

Los Bfs nitrogenados tienen efectos tóxicos en las células clásticas alterando su citoesqueleto, señalización, adhesión, el borde del ribete en cepillo y disminuyendo la producción de acidez. Dando como resultado la inactivación del osteoclasto e induciendo su apoptosis o solo perdiendo su actividad reabsortiva. (Fig. 18) (114)(79)(116)



**Figura 18.** Corte histológico del hueso alveolar de rata en el cual se visualiza la alteración de los osteoclastos por la acción de los Bfs. Tomado de **Bradaschia-Correa y cols.(117)**.

## MECANISMO DE ACCIÓN DEL BFS

---

Los Bfs no nitrogenados inducen a apoptosis de los osteoclastos por medio de la inhibición de la enzima adenosina trifosfato dependiente.(118)

Los Bfs nitrogenados inhiben la acción del pirofosfato de farnesilo (FPPS) que es una enzima clave que regula la ruta melavato sintetasa (119) necesaria para la diferenciación, supervivencia y función de los osteoclastos. Por lo tanto, los Bfs nitrogenados son más potentes para el tratamiento de las enfermedades causadas por la pérdida de hueso. Risedronato administrado vía oral y el ácido zoledrónico administrado vía intravenosa, son los dos BFS nitrogenados más utilizados.(120)



## INDICACIONES DE LOS BFS

---

Los Bfs están indicados en trastornos óseos donde existe excesiva reabsorción ósea. Como en la osteoporosis, Enfermedad de Paget, hipercalcemia y osteólisis asociada a mieloma múltiple, hipercalcemia, cáncer metastásico y enfermedades óseas. (121)

Recientes ensayos clínicos demuestran que los BFS tiene efectos beneficiosos en los niños con osteoporosis primaria y secundaria, incluyendo la osteogénesis imperfecta, sin embargo, los efectos beneficiosos y seguridad a largo plazo no están todavía establecidos en la literatura.(122)(123)(124)

## EFFECTOS DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE LA ERUPCIÓN DENTAL EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

---

La erupción dental se realiza a expensas de la osteoclastogénesis y de la osteogénesis.(3) Es de esperar que la administración de bifosfonatos (BFs) durante este periodo afecte el desarrollo de la erupción. Estudios en animales de experimentación demuestran que el Bfs retrasa o inhibe la erupción dentaria.(125)(126)(127)

En Japón, Toru Higara y cols. en 2010, realizaron un estudio con ratas administraron ácido zoledrónico (ZOL); demostraron que la inhibición de la erupción se debía al fármaco, así como también que la alteración depende del estadio eruptivo en el que se inicia el tratamiento con el ZOL. También observaron anormalidades dentarias dosis dependientes. Como defectos del esmalte, odontomas, fusiones dentarias, anquilosis, etc. Llegan a la conclusión que el Bfs tiene el poder de inhibir la erupción dental e inducir severas anormalidades dentarias.(128)

Otro estudio in vitro con ratas como el de Vivian Bradaschia-Correa y cols. en 2007, evaluaron la presencia de la osteoprotegerina (OPG) en el hueso alveolar, la OPG tiene un papel importante en la adhesión de los osteoclastos a la matriz mineralizada.(129)

Observaron que en las ratas a las que administraron alendronato desde el nacimiento hasta los 30 días de edad, no se produjo la erupción ni la formación radicular. No se produjo la osteoclastogénesis del hueso coronal y se evidencio la presencia de anquilosis entre el hueso alveolar y la estructura mineral del

diente en todas las ratas tratadas con alendronato. Se observó la presencia de hueso primario demostrando la ausencia del remodelado óseo. (129)

Así como también el estudio in vitro con ratas de **Grier y cols.** en 1998, demuestran los efectos del BFs sobre la erupción dental, observaron un retraso promedio de 8 días en la erupción de los molares de ratas tratadas con **pamidronato**.(130)

**Lézot y cols.** en 2014, relacionan la dosis del ácido zoledrónico (ZOL) con la alteración de la erupción y el retraso en la formación del hueso del cráneo. (131)

<b>Autores</b>	<b>Animal de experimentación</b>	<b>Tipo de BFs</b>	<b>Objeto de estudio</b>	<b>Año</b>
<b><i>Tuncer y cols.</i></b>	Ratas	Pamidronato	Erupción dental y crecimiento	2016
<b><i>Bradaschia- Correa y cols.</i></b>	Ratas	Aledronato	Desarrollo radicular	2013
<b><i>Bradaschia- Correa y cols.</i></b>	Ratas	Alendronato	RANKL y erupción dental	2013
<b><i>Higara y cols.</i></b>	Ratas	Zoledronato	Erupción dental y alteraciones	2010

<b>Bradaschia- Correa y cols.</b>	Ratas	Alendronato	Erupción y formación dentaria	2007
<b>Grier y Wise</b>	Ratas	Pamidronato	Erupción dental	1998

***Tabla 4. Estudios publicados sobre los efectos de los BFs sobre la erupción dental, desarrollo dentario, etc. En animales de experimentación.***

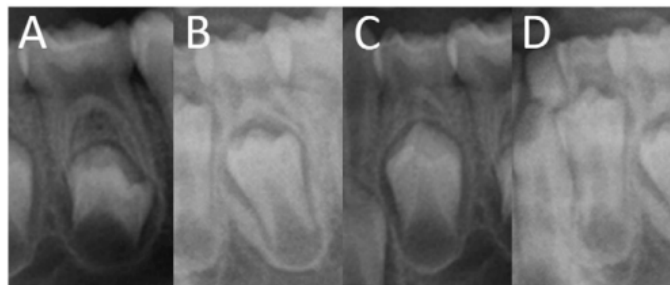
## 2- ANTECEDENTES

---

En la literatura existe una relación positiva entre los pacientes con OI sin tratamiento con BFs con un desarrollo dental acelerado.(132)

**Vourimies y cols.** en 2016, observaron una asociación entre la OI y la aceleración del desarrollo dentario con el método de Demirjian (MD). Así como también establecen una asociación entre los pacientes tratados con Bfs y retraso en el desarrollo dentario y retraso de la reabsorción radicular de los dientes primarios. Midieron el estadio de reabsorción radicular del diente temporal con el método de Haavikko.(133)

Estudio las radiografías panorámicas de los pacientes con OI y analizo tres aspectos importantes; el desarrollo del diente permanente, la reabsorción del diente temporal y la erupción del diente permanente. Observó un adelantamiento/avance del desarrollo dental de los pacientes con OI, así como también observó un retraso en el desarrollo dental en los pacientes con OI medicados con BFs.(133)



**Figura 19. Estadios de reabsorción radicular A:  $\frac{1}{4}$  RR; B:  $\frac{1}{2}$  RR; C:  $\frac{3}{4}$  RR; D:  $\frac{4}{4}$  RR. Tomado de Vourimies y cols.(133)**

**Kamoun-Goldrat y cols.** demostraron que los BFs retrasa 1,47 años la erupción dental, así como los estudios con animales de experimentación se han observado retraso en la erupción.(116)

AUTORES	OBJETIVO	METODOLOGÍA	MUESTRA	RESULTADOS
<b>Vourimies y cols.(133)</b>	Efectos de los BFs en:  El desarrollo dentario  La reabsorción radicular	Rx panorámica  Cuadrante III  Método de Demirjian  Método de Haavikko	22 niños/as con OI  Edad 3-16 años	Retraso en el desarrollo dentario  Retraso en la reabsorción radicular del diente primario
<b>Kamoun-Goldrat y cols. (135)</b>	Determinar si el BFs retrasa o no la erupción dental  La emergencia clínica del diente  La edad dental	Método de Hurme	33 niños/as con OI  Edad 6,2-14,6	Retraso de 1,67 años en la erupción dental
<b>Malmgren B. y cols. (136)</b>	Describir las alteraciones dentales de los pacientes con OI	Análisis de 49 Rx. panorámicas	68 niños/as con OI	Alto porcentaje de alteraciones dentales
<b>O'Connell y cols. (137)</b>	Evaluar la incidencia de anomalías craneofaciales y dentales de los niños con OI	Examen clínico, radiográfico	40 niños (edad entre 1-17,5 años)  OI tipo III y IV	80% Incidencia de DI en dentición temporal  70-80% maloclusiones de clase III  21% retraso en el desarrollo dentario OI tipo III  23% aceleración en el desarrollo dentario OI tipo IV

**Tabla 5. Estudios publicados sobre los efectos de los BFs en niños con OI.**

### 3- JUSTIFICACIÓN

---

En la cavidad oral de los niños con OI en periodo de crecimiento y desarrollo tienen lugar procesos fisiológicos que requieren de la acción de los osteoclastos.

Procesos fisiológicos como el desarrollo y la erupción dental se realizan a expensas de las células clásticas. Es de esperar que la administración de bifosfonatos (Bfs) en el periodo de crecimiento y desarrollo al inhibir la acción de los osteoclastos. Podría alterar la reabsorción radicular del diente temporal, el desarrollo dentario y la erupción del diente permanente.

Existe muy poca literatura científica, en concreto sólo dos artículos que estudien la reabsorción radicular del diente temporal en sujetos con OI. Y tan solo un artículo que relacione el desarrollo dentario, la reabsorción radicular y la emergencia del diente permanente.

## 4- HIPÓTESIS Y OBJETIVO

---

### HIPÓTESIS DE TRABAJO

---

Es de esperar que los pacientes con OI medicados con antireabsortivos al tener alterada la función del osteoclasto se encuentre alterada también procesos fisiológicos como la reabsorción fisiológica del diente temporal en el cual el osteoclasto tiene un papel crucial.

Por lo tanto, creemos que podría existir una alteración en el patrón de reabsorción radicular del diente temporal. Alterándose así todo el proceso de desarrollo eruptivo de los pacientes con OI medicados con antireabsortivos.

### HIPÓTESIS NULA

---

Hipótesis nula ( $H_0$ ): No existen diferencias en la reabsorción radicular entre los niños/as con OI y el grupo control. Y si existen diferencias son debidas al azar.

### HIPÓTESIS ALTERNATIVA

---

Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): Existen diferencias en la reabsorción radicular entre los niños/as con OI y el grupo control.



## OBJETIVOS GENERALES:

---

Estudiar el proceso de reabsorción fisiológica del temporal en niños con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos y compararlo con una muestra control de niños sanos.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

---

- A. Analizar la reabsorción de la raíz mesial del 7.4 de niños/as con OI tratados con BFs.
- B. Analizar la reabsorción de la raíz distal del 7.4 de niños/as con OI tratados con BFs.
- C. Analizar la reabsorción de la raíz mesial del 7.5 de niños/as con OI tratados con BFs.
- D. Analizar la reabsorción de la raíz distal del 7.5 de niños/as con OI tratados con BFs.

Comparar los datos obtenidos con una muestra control con las mismas características de edad y género y la misma etnicidad.

## 5- MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 5.1 MUESTRA

---

#### 5.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Estudio transversal, observacional y analítico. De casos y controles.

Casos: conforma el grupo de estudio, los pacientes con osteogénesis imperfecta

Controles: conforma los pacientes sanos sin enfermedades sistémicas

Se trata de un estudio realizado en el marco de un Convenio de Colaboración entre la Fundación AHUCE y la UCM. (Anexo 1)

#### 5.1.2 LOCALIZACIÓN, POBLACIÓN Y MUESTRA

---

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

El título propio “**Especialista en Atención Odontológica Integrada en el Niño con Necesidades Especiales**” recibe pacientes de forma voluntaria para el tratamiento odontológico integral derivados de los diferentes departamentos de la misma facultad o de otros centros, contando así con un grupo homogéneo de pacientes con osteogénesis imperfecta.

Para el diagnóstico odontológico, de forma rutinaria se solicitan datos de historia clínica y radiografías panorámicas.

Se recogieron **60 radiografías panorámicas** de los cuales 25 radiografías forman el grupo de estudio y 35 radiografías forman el grupo control.

La edad mínima de los pacientes es de 5 años y la máxima 11,9 años.

La edad cronológica se calcula hasta con dos puntos decimales en cada niño al restar la fecha de nacimiento con la fecha de la radiografía después de la conversión de la edad con decimales.(138)

Se estudia el tercer cuadrante, el primer molar temporal izquierdo (7.4) y el segundo molar temporal izquierdo (7.5).

### 5.1.3 GRUPO DE ESTUDIO

---

Esta formado de 25 radiografías panorámicas de pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta y tratados en el título propio. Que han recibido tratamiento con Bfs mayor a un 1 año de administración.

### 5.1.4 GRUPO CONTROL

---

Esta formado de 35 radiografías de pacientes sanos sin enfermedades sistémicas de la clínica privada de la profesora Rosa Mourelle.

### 5.1.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

---

#### PARA EL GRUPO DE ESTUDIO:

---

- Pacientes con OI con diagnóstico confirmado
- Con tratamiento de Bfs. en un periodo mayor a 1 año.
- Disponibilidad de radiográficas panorámicas calibradas.
- Edad comprendida entre los 5 a 11,9 años

#### PARA EL GRUPO CONTROL:

---

- Pacientes sin enfermedades sistémicas
- Disponibilidad de radiográfica panorámica calibradas
- Edad comprendida entre los 5 a 11,9 años

#### 5.1.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

---

- Negarse a firmar el consentimiento informado (Anexo 2)
- Ausencia de radiografías
- Ausencia de datos relativos a la fecha de toma de la radiografía
- Radiografías distorsionadas
- Radiografías no calibradas
- Caries y /o obturaciones en 7.4 y 7.5 Según estudios de Fanning en 1962 existe una aceleración del proceso reabsortivo en los dientes temporales con caries.(56)
- Agenesias de del 3.4 y 3.5

## 5.2 VARIABLES: VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES

---

### 5.2.1 VARIABLES INDEPENDIENTES:

---

#### **Cualitativas dicotómicas:**

Sexo M y V. Toma valores 0 y 1

Presencia o ausencia de osteogénesis imperfecta. Toma valores 0 y 1

**Cuantitativas continuas:**

Edad. Toma valores de 5 a 11,9

**5.2.2. VARIABLES DEPENDIENTES:**

---

**Cuantitativas continuas (escala):**

Ratio corono radicular mesial

Ratio corono radicular distal

**Cualitativas ordinales:**

Patrón de reabsorción radicular (RR)

Sin reabsorción radicular,  $\frac{1}{4}$  RR,  $\frac{1}{2}$  RR,  $\frac{3}{4}$  RR, 4/4RR y exfoliación. Toma valores 1, 2, 3, 4, Y 6.

VARIABLES	CATEGORÍA	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
RRM 74	1- Sin reabsorción radicular,  2- $\frac{1}{4}$ RR,  3- $\frac{1}{2}$ RR,	ORDINAL	CUALITATIVA
RRD 74			

RRM 75	4- $\frac{3}{4}$ RR,		
	5- 4/4RR		
RRD 75	6- Exfoliación		
RCRM 74	mm	ESCALA	CUANTITATIVA
RCRD 74	mm		
RCRM 75	mm		
RCRD75	mm		

**Tabla 6. Variables de estudio**

### 5.2.3 SUJETOS DE LA MUESTRA CLASIFICADOS POR LA EDAD Y EL SEXO

---

<i>Edades</i>	Grupo control	Grupo de estudio
5 - 5,9	F: M:	F: M: 1
6 - 6,9	F: M:3	F: 3 M:2
7 – 7,9	F: 3	F: 2

	<b>M:3</b>	<b>M:4</b>
<b>8 – 8,9</b>	<b>F: 3</b> <b>M:3</b>	<b>F: 3</b> <b>M:3</b>
<b>9 – 9,9</b>	<b>F: 4</b> <b>M:4</b>	<b>F: 2</b> <b>M:2</b>
<b>10 – 10,9</b>	<b>F: 3</b> <b>M:3</b>	<b>F: 1</b> <b>M:</b>
<b>11 – 11,9</b>	<b>F: 3</b> <b>M:3</b>	<b>F: 1</b> <b>M: 1</b>
	<b>M 16    45,7%</b> <b>V:19    54,3%</b>	<b>M: 12.    48%</b> <b>V: 13.    52%</b>
<b>N: 60</b>	<b>N: 35</b>	<b>N: 25</b>

**Tabla 7.** La población de estudio distribuidos por grupos de edades.

### 5.3 APROBACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO

---

El trabajo ha sido aprobado por el comité ético (Anexo 3)

Todos los datos se recogen en la ficha de recogida de datos (Anexo 4)

## 5.4 METODOLOGÍA

---

### ANÁLISIS RADIOGRÁFICO

---

Un único examinador se encargó de evaluar las historias clínicas y las radiografías panorámicas de los pacientes del departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la UCM. Todos los tutores habían firmado un consentimiento informado (Anexo 2) en relación con la cesión de los datos de sus historias clínicas, permitiendo su uso para fines de investigación. Los datos seleccionados se trataron de forma anónima siguiendo la ley de protección de datos vigente.



**Figura 20. Radiografía panorámica calibrada**

Determinar el patrón de reabsorción radicular mesial y distal del 74 y del 7.5









## MÉTODO PARA EVALUAR EL PATRÓN DE REABSORCIÓN RADICULAR

---

El estadio de reabsorción radicular de los dientes primarios se estableció según el método de Haavikko (59) analizaremos la raíz mesial y distal del 7.4 y 7.5. y modificaremos el método en una forma más simple en el cual la etapa de reabsorción radicular se divide en 6 categorías según la longitud radicular. A cada diente se le asigna la siguiente clasificación: 1: sin reabsorción radicular; 2:  $\frac{1}{4}$  parte de la raíz esta reabsorbida; 3: la mitad de la raíz esta reabsorbida; 4:  $\frac{3}{4}$  partes de la raíz está reabsorbida; 5. La raíz está completamente reabsorbida; 6: exfoliación. (Tabla 8.)

<b>Estadios</b>	
Sin reabsorción radicular (raíz completa)	1
$\frac{1}{4}$ de reabsorción radicular	2
$\frac{1}{2}$ de reabsorción radicular	3
$\frac{3}{4}$ de reabsorción radicular	4
La raíz esta reabsorbida completamente	5
Exfoliación	6

1	2	3	4	5	6
	A 	B 	C 	D 	

**Tabla 8. Los estadios de reabsorción radicular posteriormente se pasan a unas puntuaciones numéricas según la tabla.** Clasificación de los estadios 1: sin reabsorción radicular; 2:  $\frac{1}{4}$  parte de la raíz esta reabsorbida; 3: la mitad de la raíz esta reabsorbida; 4:  $\frac{3}{4}$  partes de la raíz está reabsorbida; 5. La raíz está completamente reabsorbida; 6: exfoliación.

La reabsorción radicular se registra por estimación subjetiva en el primer molar inferior izquierdo (7.4) y el segundo molar inferior izquierdo (7.5).

## MÉTODO PARA OBTENER EL RATIO CORONO RADICULAR DEL 7.4 Y 7.5

---

La longitud radicular se determina desde el vértice hasta el LAC (Fig. 21 y Fig. 22). Las raíces mesial y distal se estudian por separado. Se debe localizar el LAC (Fig. 21 y Fig. 22) zona donde termina la convexidad de la corona y deja de observarse la radiopacidad del esmalte.



**Figura 21.** Localización de la unión amelocementaria (LAC) del primer molar temporal izquierdo 7.4 (señalada en rojo)



**Figura 22.** Imagen ampliada de una Rx panorámica del tercer cuadrante, en el que se observa la unión amelocementaria por mesial (señalada por la flecha amarilla) y la unión amelocementaria por distal (señaladas por la flecha roja).

## OBTENCIÓN DE LAS MEDIDAS

Utilizamos un programa “**PixelStick**” (Fig. 22) que mide los píxeles señalados en la imagen. PixelStick es una herramienta para medir distancias, ángulos y colores en la pantalla. Funciona en cualquier aplicación y en cualquier lugar de la pantalla en cualquier momento.



**PixelStick** 4+  
Plum Amazing Software LLC

7,99 €

[Ver en el Mac App Store ↗](#)

**Figura 23.** App del programa PixelStick

Para obtener la medida en mm es necesario obtener la relación entre el tamaño de píxel y mm.

## SECUENCIA DE LA CALIBRACIÓN DE LA RADIOGRAFÍA PANORÁMICA.

- Colocar la flecha sobre la regla de la radiografía panorámica en este caso es 20mm, el programa divide 20mm sobre 124 píxeles dando como resultado 0,1613mm. Cada píxel de la radiografía representa 0,1613mm. (Fig. 24 y fig.25)
- Colocar la unidad en mm (Fig. 26)
- Nombrar el número del caso ejemplo “control 1” (Fig. 26 y fig. 27)
- Una vez realizados los pasos anteriores ya se puede obtener la medida en mm de la longitud radicular y coronal que se desea medir. (Fig. 28, Fig. 29, Fig. 30 y Fig. 31)



**Figura 24.** Colocación de la flecha del programa sobre la regla de 20mm (flecha roja) de la radiografía panorámica, el programa indica que cada píxel de la radiografía equivale a 0,1613mm



**Figura 25** Calibración radiográfica, el programa da como resultado automáticamente 0,1613mm.



**Figura 26.** Identificación de cada radiografía panorámica. En este caso como ejemplo se ha nombrado la radiografía como “control 1” (Flecha roja)





**Figura 27.** Obtención de la media en mm al señalar la longitud deseada. Ejemplo de cómo se obtiene la longitud coronal.



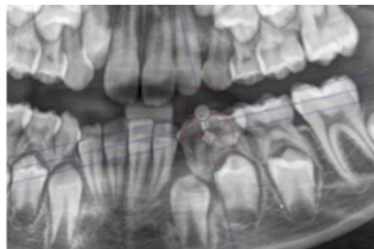
**Figura 28.** Ejemplo de cómo se obtiene la longitud coronal al señalar en el programa el LAC mesial del 7.4 hasta el plano oclusal de 7.4. El programa indica que la Longitud coronal mesial (LCM) del 7.4 es de 5,13mm (círculo rojo).



**Figura 29.** El programa indica que la longitud radicular mesial (LRM) del 7.4 es de 6,15mm (Círculo rojo).

#### CALCULO DEL RATIO CORONO RADICULAR MESIAL (RCRM) DEL 7.4

El ratio corono radicular mesial (**RCRM**) del 7.4 se obtiene mediante la división de la longitud radicular mesial (**LRM**) (Fig. 31) sobre la longitud coronal (**LC**) (Fig. 30)



**Figura 30.** Representación garfica de la Longitud coronal (LC) del 7.4 de 5,13mm.





**Figura 31.** Representación garfica de la Longitud coronal (LRM) del 7.4 de 6,15 mm.

En este ejemplo se calcula el RCRM del 7.4 dividiendo la LRM 6,15mm (Fig.31) sobre la LC 5,13 mm (Fig. 30) el cociente de la división 1,19 mm es el RCRM del 7.4

## 5.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

---

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows.

Los métodos estadísticos utilizados fueron (*IBM SPSS*, 2017):

- Estadística descriptiva de las variables cuantitativas para la descripción de las muestras: media, desviación estándar, máximo, mínimo, mediana, desviación estándar de la media, y test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, etc.
- Tablas de contingencia para la relación entre variables cualitativas: el Test Exacto de Fisher para contrastar la independencia o influencia entre dos variables cualitativas, con información en cada casilla de la tabla de contingencia del porcentaje en fila.
- Test no paramétrico de Mann-Whitney para la comparación de una variable cuantitativa entre dos grupos.

## 6. RESULTADOS

---

## 6.1 PROCESO REABSORTIVO DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO DE ESTUDIO (SUJETOS CON OI)

Se observa que tanto el primer como el segundo molar temporal, la raíz mesial y distal se reabsorbe de manera asimétrica. En ambos casos la reabsorción de la raíz mesial está más avanzada que la raíz distal. (Tabla 9) según el método de Haavikko.

En cuanto al método ratio corono radicular se observa pequeñas diferencias de 0,15mm a 2 mm de avance de la reabsorción radicular mesial respecto a la reabsorción radicular distal tanto en el primer como en el segundo molar temporal. (Tabla 9)

Grupo de estudio (OI)	Raíz	Método de Haavikko	Ratio corono radicular
7.4	Mesial	50-75% de reabsorción radicular	0,8
	Distal	50% de reabsorción radicular	0,95
7.5	Mesial	25-50% de reabsorción radicular	0,95
	Distal	25% de reabsorción radicular	1,15

**Tabla 9.** Resultados de la reabsorción radicular del 7.4 y 7.5 del grupo de estudio según el método de Haavikko y el ratio corono radicular.

## 6.2 PROCESO REABSORTIVO DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO CONTROL (SUJETOS SANOS)

La raíz mesial y distal del 7.4 se reabsorbe de manera simétrica según el método de Haavikko no obstante en el método ratio corono radicular existe un 0,1 mm retraso en la raíz distal. (Tabla 10)

En cuanto a las raíces del 7.5 tanto en el método de Haavikko como el método ratio corono radicular existe un retraso de reabsorción de la raíz distal respecto a la raíz mesial. (Tabla 10)

Grupo de control	Raíz	Método de Haavikko	Ratio corono radicular
7.4	Mesial	75-100% de reabsorción radicular	0,85
	Distal	75-100% de reabsorción radicular	0,95
7.5	Mesial	25-50% de reabsorción radicular	0,95
	Distal	25% de reabsorción radicular	1,2

**Tabla 10.** Resultados de la reabsorción radicular del 7.4 y 7.5 del grupo control según el método de Haavikko y el ratio corono radicular.

### 6.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PROCESO REABSORTIVO DEL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL.

#### Primer molar temporal 7.4

Si comparamos el 7.4 del grupo de estudio y control se observa que en el grupo de estudio existe un retraso de la reabsorción radicular tanto en la raíz mesial como distal, con el método de Haavikko. Sin embargo, con el método ratio corono radicular la reabsorción radicular distal del 7.4 no existe retraso. (Tabla 11)

7.4	Raíz	Método de Haavikko	Método de Ratio corono radicular
Grupo de estudio (OI)	Mesial	50-75% de reabsorción radicular	0,8
	Distal	50% de reabsorción radicular	0,95
Grupo control	Mesial	75-100% de reabsorción radicular	0,85
	Distal	75-100% de reabsorción radicular	0,95

**Tabla 11.** Resultados de la reabsorción radicular del 7.4 del grupo de estudio y el grupo control según el método de Haavikko y el ratio corono radicular.

### Primer molar temporal 7.5

No existe retraso en la reabsorción radicular tanto mesial y distal del 7.5 tanto en el grupo control y el grupo de estudio con ambos métodos de estudio. (Tabla 12)

Coinciden en ambos grupos en la forma de reabsorción asimétrica de la raíz mesial y distal del 7.5 existiendo un retraso de reabsorción radicular en la raíz distal respecto a la raíz mesial. (Tabla 12)

7.5	Raíz	Método de Haavikko	Método de Ratio corono radicular Ratio corono radicular
Grupo de estudio (OI)	Mesial del 7.5	25-50% de reabsorción radicular	0,95
	Distal del 7.5	25% de reabsorción radicular	1,15
Grupo control	Mesial	25-50% de reabsorción radicular	0,95
	Distal	25% de reabsorción radicular	1,2

**Tabla 12.** Resultados de la reabsorción radicular del 7.5 del grupo de estudio y el grupo control según el método de Haavikko y el ratio corono radicular.

## 6.4 ANÁLISIS DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL (SEXO FEMENINO)

---

### Primer molar temporal 7.4

Existe retraso en la reabsorción radicular mesial y distal del 7.4 del grupo de estudio con respecto al grupo control. Tanto con el método de Haavikko como el método ratio corono radicular. (Tabla 13)

### Primer molar temporal 7.5

Existe retraso en la reabsorción radicular mesial del 7.5 del grupo de estudio con respecto al grupo de estudio. Con el método de Haavikko no así con el método ratio corono radicular. (Tabla 13)

No existe retraso en la reabsorción radicular distal del 7.5 del grupo control y del grupo de estudio con el método de Haavikko. (Tabla 13)

		Sexo	Método de Haavikko	Ratio corono radicular
7.4	Mesial	Femenino OI	50% de reabsorción radicular	0,7
		Femenino control	75% de reabsorción radicular y en algunos casos de exfoliación	0,6
	Distal	Femenino OI	50% de reabsorción radicular	0,9



		Femenino Control	75% de reabsorción radicular y en algunos casos de exfoliación	0,9
7.5	Mesial	Femenino OI	25% de reabsorción radicular	1,1
		Femenino Control	50-75% de reabsorción radicular	0,8
	Distal	Femenino OI	50% de reabsorción radicular	1,1
		Femenino Control	50% de reabsorción radicular	0,9

**Tabla 13.** Resultados de la reabsorción radicular del 7.4 y 7.5 del grupo de estudio y del grupo control. (Sexo femenino).

## 6.5 ANÁLISIS DEL PRIMER Y SEGUNDO MOLAR TEMPORAL DEL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL (SEXO MASCULINO)

---

### Primer molar temporal 7.4

No existe retraso de la reabsorción radicular tanto de la raíz mesial como distal del 7.4. Según el método de Haavikko. Con el método ratio corono radicular existe 0,2 mm de diferencia. (Tabla 14)

### Primer molar temporal 7.5

Existe retraso en la reabsorción radicular mesial del 7.5 en el grupo control con respecto al grupo de estudio. Con el método de Haavikko y con el método ratio corono radicular. (Tabla 14)

No existe retraso de la reabsorción radicular distal del 7.5 Según el método de Haavikko. Con el método ratio corono radicular existe 0,3 mm de diferencia. (Tabla 14)

		Sexo	Método de Haavikko	Ratio corono radicular
7.4	Mesial	Masculino	50% de reabsorción radicular	0,9
		OI		
		Masculino	50% de reabsorción radicular	1,1
		Control		

	Distal	Masculino OI	50% de reabsorción radicular	1
		Masculino Control	50% de reabsorción radicular	1
7.5	Mesial	Masculino OI	50% de reabsorción radicular	0,8
		Masculino Control	25% de reabsorción radicular	1,1
	Distal	Masculino OI	25% de reabsorción radicular	1,2
		Masculino Control	25% de reabsorción radicular	1,5

**Tabla 14.** Resultados de la reabsorción radicular del 7.4 y 7.5 del grupo de estudio y del grupo control. (Sexo masculino).

## 6.6 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

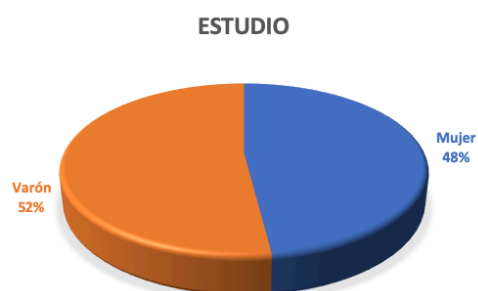
Todas las variables del estudio se recogen en una matriz de datos. (Anexo 5 y anexo 6)

La muestra del estudio lo conforman el grupo de estudio (Fig. 32) y el grupo control (Fig.33) (Tabla 15).

El grupo del estudio está formado por 25 sujetos de los cuales 12 son del sexo femenino que representa el 48% y 13 son del sexo masculino que representa el 52%. (Fig. 32)

			SEXO		Total
			F	M	
GRUPO	Control	Count	16	19	35
		% within GRUPO	45,7%	54,3%	100,0%
	Estudio	Count	12	13	25
		% within GRUPO	48,0%	52,0%	100,0%
Total	Count		28	32	60
	% within GRUPO		46,7%	53,3%	100,0%

**Tabla 15. Relación entre las variables cualitativas.**



**Figura 32. Representación gráfica de la muestra de los sujetos del grupo de estudio por sexo.**

El grupo control está formado por 35 sujetos de los cuales 16 son del sexo femenino que representa el 45,7% y 19 del sexo masculino que representa el 54,3% (tabla 9) (Fig. 33).



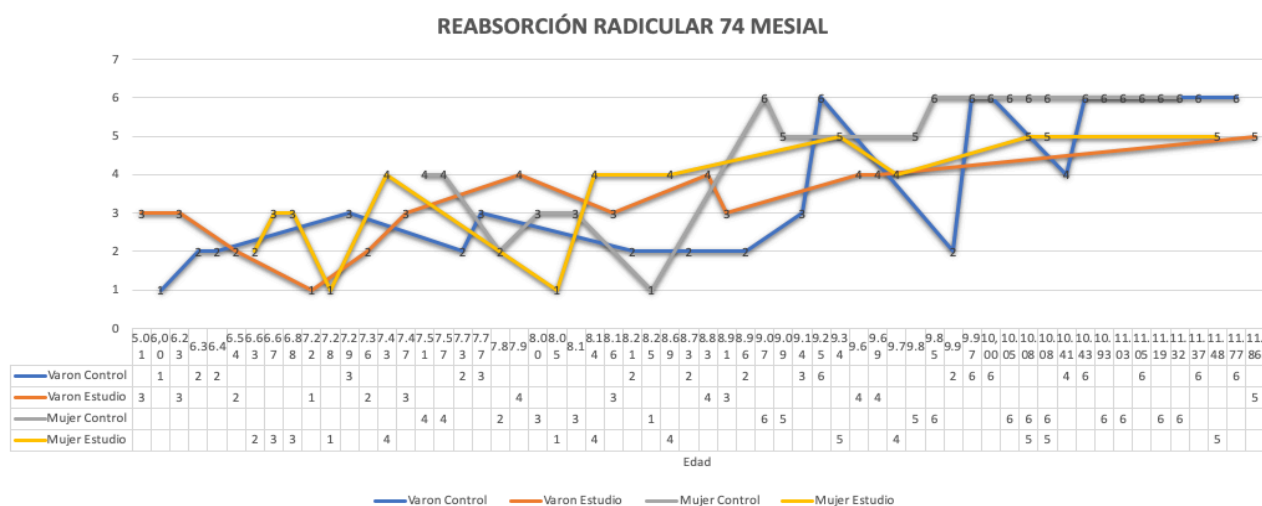
**Figura 33.** Representación gráfica de la muestra de los sujetos del grupo control por sexo.

Para la comparación entre variables, no se consideró oportuno la tabulación de datos por edad, ya que habría mucha estratificación, sin embargo, para un enfoque más didáctico de la muestra, presentamos los siguientes gráficos.

Se representa la edad de cada uno de los sujetos de la muestra con su correspondiente estadio de reabsorción radicular (fig.34, fig.35, fig. 36 y fig. 37), el ratio corono radicular (fig.38, fig.39, fig. 40 y fig. 41) y el sexo.

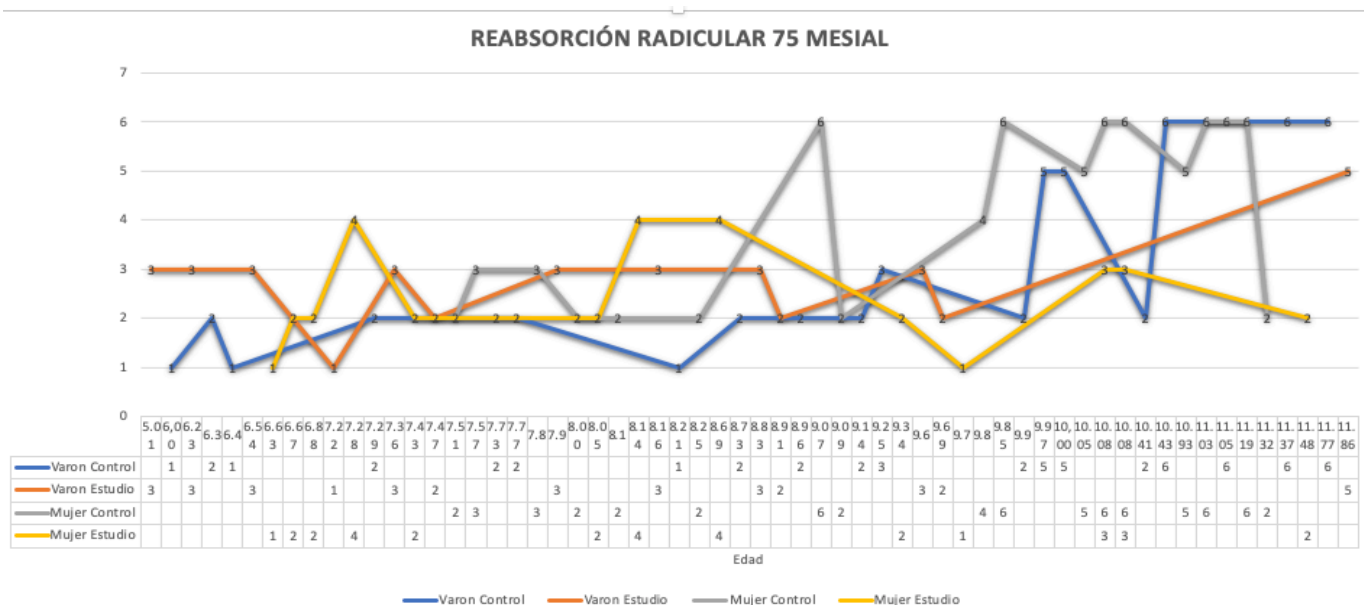
Representación gráfica de la reabsorción radicular mesial del 7.4 (Fig. 34), reabsorción radicular distal del 7.4 (Fig. 35), reabsorción radicular mesial del 7.5 (Fig. 36) y reabsorción radicular distal del 7.5 (Fig. 37)

En los gráficos se comparan los cuatro subgrupos del estudio. Subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y el subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).



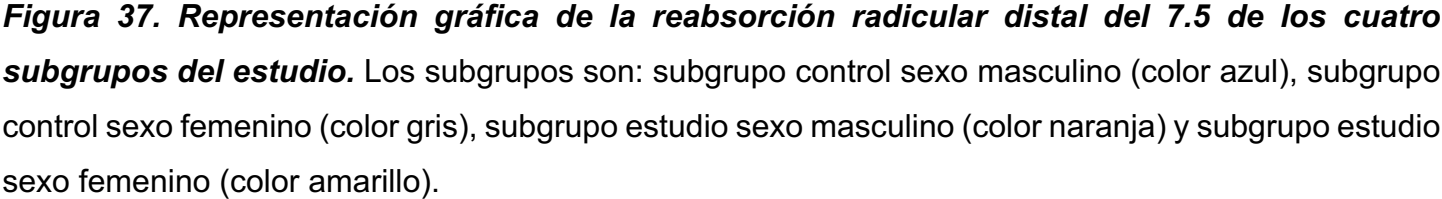
**Figura 34. Representación gráfica de la reabsorción radicular mesial del 7.4 de los cuatro subgrupos del estudio.** Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo). Se relaciona la edad y el estadio de reabsorción radicular mesial del 7.4. de los cuatro subgrupos.





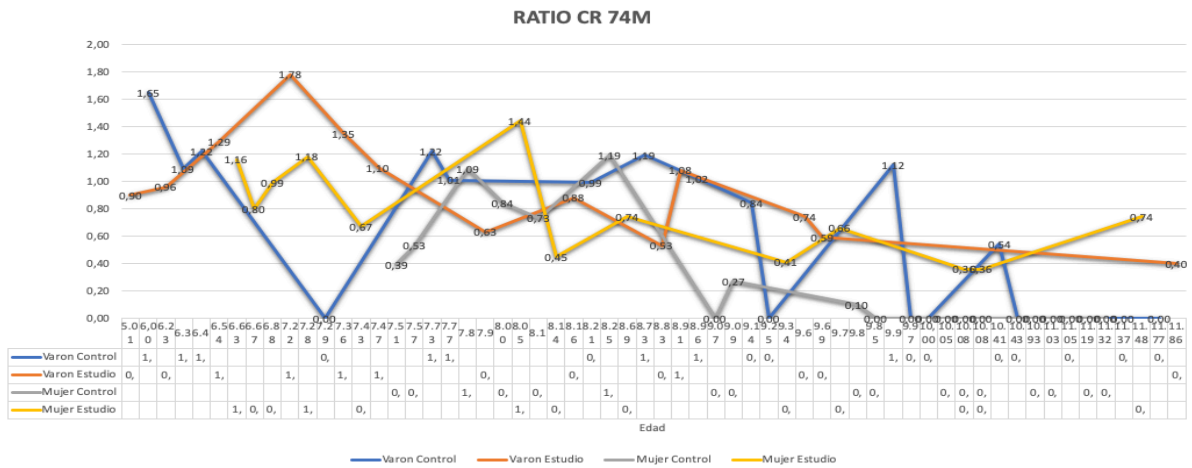
**Figura 36. Representación gráfica de la reabsorción radicular mesial del 7.5 de los cuatro subgrupos del estudio.** Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).



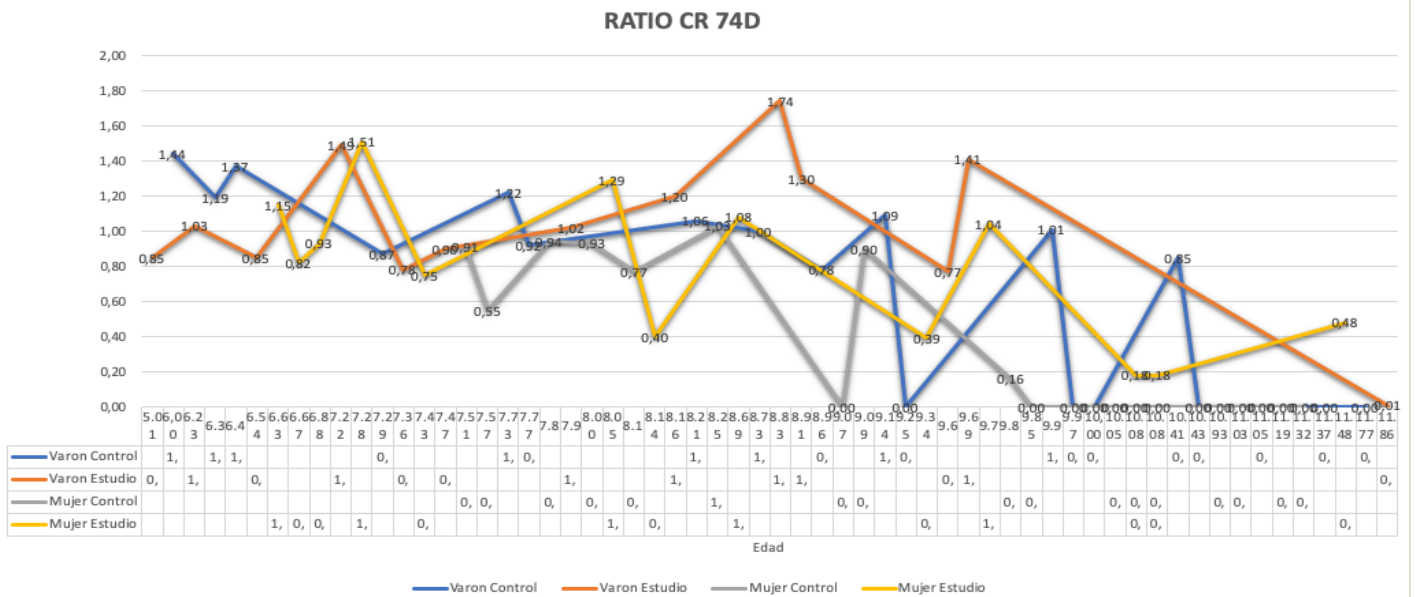


En las gráficas se observa como a medida que aumenta la edad los estadios de reabsorción radicular aumentan. Se observa como a igualad de edad el grupo control tiene estadios de reabsorción radicular más avanzados que el grupo de estudio (fig.34, fig.35, fig. 36, fig. 37).

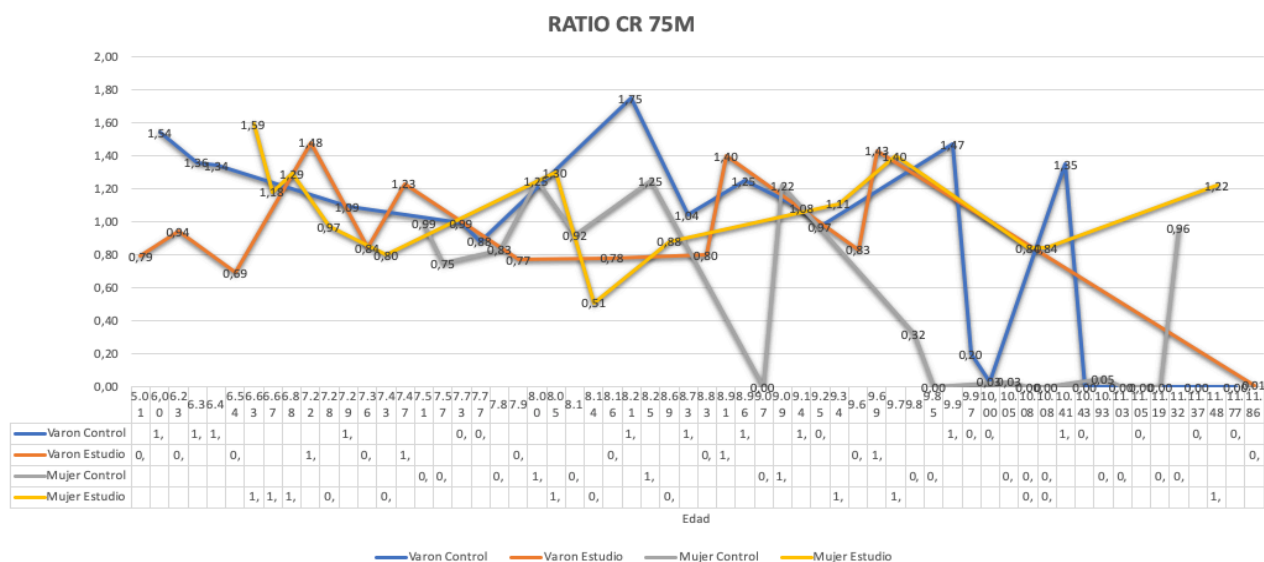
Así como se presentan gráficas que relacionan la reabsorción radicular, la edad y los cuatro subgrupos se presentan graficas del ratio corono radicular (fig.38, fig.39, fig.40 y fig. 41).



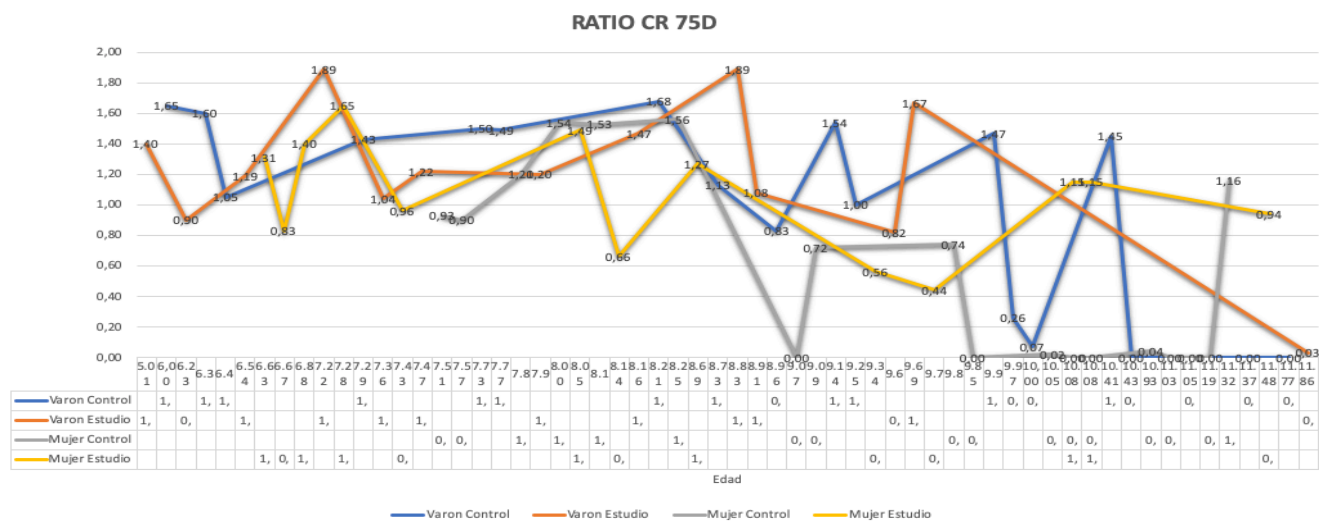
**Figura 38. Representación gráfica del Ratio corono radicular mesial del 74. de los cuatro subgrupos del estudio.** Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).



**Figura 39. Representación gráfica del Ratio corono radicular distal del 7.4 de los cuatro subgrupos del estudio.** Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).



**Figura 40. Representación gráfica del Ratio corono radicular mesial del 7.5 de los cuatro subgrupos del estudio.** Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).



**Figura 41. Representación gráfica del Ratio corono radicular distal del 7.5 de los cuatro subgrupos del estudio.** Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).

En las gráficas (fig.38, fig.39, fig. 40 y fig. 41) se observa como a medida que aumenta la edad el ratio corono radicular disminuye. Y esto es así ya que a medida que aumenta la edad se va reabsorbiendo las raíces. Se observa como a igualdad de edad el grupo control tiene ratios corono radiculares menores que el grupo de estudio sobre todo de la raíz mesial y distal del 7.4. (Fig. 38 y fig.39).

# MEDIA, MEDIANA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, PERCENTIL 25 Y PERCENTIL 75 DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE ESTUDIO

En la tabla 16, se representa de manera detallada las edades de la muestra del estudio. La media, la mediana, la desviación estándar (DE), el percentil 25 y percentil 75. Tanto del grupo control como el de estudio.

La edad media del grupo control sexo femenino es de 9,35 años con una DE 1,36 años y la del grupo control del sexo masculino es de 8, 98 años con una DE de 1,73 años. (tabla 16) El grupo control tiene una media de edad de 9,165 años.

En el grupo de estudio la edad media del sexo femenino es de 8,36 años con una DE de 1,53 años y la mediana de 8,1 años (tabla 16). La media y la mediana difieren en 0,35 años esto indica que los grupos por edades son homogéneos.

En cuanto a la media del sexo masculino es de 8,06 años, la DE es de 1,76 años y la mediana es de 7,9 años (tabla 16). La mediana y la media difieren en 0,16 años esto pone de manifiesto que la distribución por edades es bastante simétrica.

		N	MEDIA	D E	MEDIANA	Percentil 25	Percentil 75	N	Media	D.E	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
EDAD	GRUPO Control	16	9,35	1,36	9,4	8	11	19	8,98	1,73	9,1	8	10
	Estudio	12	8,36	1,53	8,1	7	10	13	8,06	1,76	7,9	7	9

**Tabla 16. Representación de manera detallada de las edades de la muestra del estudio.**  
 Con su respectiva media, mediana, desviación estándar (DE), percentil 25 y percentil 75. Tanto del grupo control como el de estudio.

Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).

Los resultados de las variables del estudio como la reabsorción radicular del 7.4 y del 7.5 tanto del grupo control como el grupo de estudio se encuentran descritas en la tabla 17.

SEXO													
F							M						
		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
REABSORCIÓN RADICULAR MESIAL DEL 7.4	GRUPO Control	16	4,69	1,66	5,5	4	6	19	3,68	1,92	3,0	2	6
	Estudio	12	3,42	1,44	4,0	3	5	13	3,15	1,07	3,0	3	4
REABSORCIÓN RADICULAR DISTAL DEL 7.4	GRUPO Control	16	4,63	1,54	5,5	3	6	19	3,68	1,92	3,0	2	6
	Estudio	12	3,25	1,22	3,0	2	5	13	2,77	1,24	3,0	2	4
REABSORCIÓN RADICULAR MESIAL DEL 7.5	GRUPO Control	16	3,87	1,78	3,5	2	6	19	3,05	1,90	2,0	2	5
	Estudio	12	2,42	1,08	2,0	2	4	13	2,77	0,93	3,0	2	3
REABSORCIÓN RADICULAR DISTAL DEL 7.5	GRUPO Control	16	3,63	2,03	3,0	2	6	19	2,84	2,09	2,0	1	5
	Estudio	12	2,58	1,16	2,0	2	4	13	2,00	1,22	2,0	1	3
RATIO CRM 7.4	GRUPO Control	8	0,64	0,39	0,6	0	1	12	1,08	0,26	1,1	1	1

RATIO CRD 7.4	GRUPO	Estudio	12	0,80	0,33	0,7	1	1	13	0,94	0,38	0,9	1	1
		Control	8	0,77	0,29	0,9	1	1	12	1,07	0,21	1,0	1	1
RATIO CRM 7.5	GRUPO	Estudio	12	0,84	0,41	0,9	0	1	13	1,03	0,43	1,0	1	1
		Control	11	0,78	0,45	0,9	0	1	15	1,09	0,46	1,1	1	1
RATIO CRD 7.5	GRUPO	Estudio	12	1,09	0,30	1,1	1	1	13	0,92	0,39	0,8	1	1
		Control	11	0,94	0,54	0,9	1	2	15	1,21	0,50	1,5	1	2
		Estudio	12	1,06	0,39	1,1	1	1	13	1,22	0,49	1,2	1	1

**Tabla 17. Representación de manera detallada de las variables del estudio reabsorción radicular del 74 y del 75. Con su respectivas media, mediana, desviación estándar (DE), percentil 25 y percentil 75. Tanto del grupo control como el de estudio.**

Los subgrupos son: subgrupo control sexo masculino (color azul), subgrupo control sexo femenino (color gris), subgrupo estudio sexo masculino (color naranja) y subgrupo estudio sexo femenino (color amarillo).

## 6.7 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

### PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN HIPÓTESIS NULA Y HIPÓTESIS ALTERNATIVA

#### RESULTADOS DEL TEST COMPARANDO EL GRUPO CONTROL CON EL GRUPO DE ESTUDIO

Existen diferencias significativas al 95% en la prueba de U de Mann-Whitney  $p=0,014$  en la Reabsorción radicular distal del 7.4 entre el grupo control y el grupo de estudio. Existiendo un retraso de la reabsorción de la raíz distal del 7.4 en el grupo de estudio. (Tabla 18)

	Hipótesis Nula			Test	Sig.	Decisión
1	REABSORCIÓN	RADICULAR	74	Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,064	No se rechaza la hipótesis nula
2	REABSORCIÓN	RADICULAR	74	Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,014	Se rechaza la hipótesis nula
3	REABSORCIÓN	RADICULAR MESIAL	75	Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,245	No se rechaza la hipótesis nula
4	REABSORCIÓN	RADICULAR DISTAL	75	Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,159	No se rechaza la hipótesis nula
5	RATIO CR 74 M			Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,552	No se rechaza la hipótesis nula
6	RATIO CR 74D			Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,900	No se rechaza la hipótesis nula
7	RATIO CR 75M			Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,792	No se rechaza la hipótesis nula



8	RATIO CR 75D	Independent-Samples Whitney U Test	Mann- 0,865	No se rechaza la hipótesis nula
---	--------------	---------------------------------------	-------------	------------------------------------

Asymptotic significances are displayed. The significance level is 0,050.

**Tabla 18. Resultados del Test U de Mann-Whitney. Grupo de estudio y control.**

## RESULTADOS DEL TEST COMPARANDO EL GRUPO CONTROL CON EL GRUPO DE ESTUDIO EN EL SEXO FEMENINO

Existen diferencias significativas al 95% en la prueba de U de Mann-Whitney  $p=0,029$  en la **reabsorción radicular mesial del 7.4** entre el grupo control y el grupo de estudio en el sexo femenino. Existiendo un retraso de la reabsorción de la raíz mesial del 7.4 en el grupo de estudio en el sexo femenino. (Tabla 19)

Existen diferencias significativas al 95% en la prueba de U de Mann-Whitney  $p=0,017$  en la **reabsorción radicular distal del 7.4** entre el grupo control y el grupo de estudio en el sexo femenino. Existiendo un retraso de la reabsorción de la raíz distal del 7.4 en el grupo de estudio en el sexo femenino. (Tabla 19)

Existen diferencias significativas al 95% en la prueba de U de Mann-Whitney  $p=0,033$  en la **reabsorción radicular mesial del 7.5** entre el grupo control y el grupo de estudio en el sexo femenino. Existiendo un retraso de la reabsorción de la raíz mesial del 7.5 en el grupo de estudio en el sexo femenino. (Tabla 19)

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Edad	Test de U de Mann-Whitney	0,082 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
2	REABSORCIÓN RADICULAR 74 MESIAL	Test de U de Mann-Whitney	0,029 <sup>a</sup>	Se rechaza la hipótesis nula
3	REABSORCIÓN RADICULAR 74 DISTAL	Test de U de Mann-Whitney	0,017 <sup>a</sup>	Se rechaza la hipótesis nula
4	REABSORCIÓN RADICULAR MESIAL 75	Test de U de Mann-Whitney	0,033 <sup>a</sup>	Se rechaza la hipótesis nula

5	REABSORCIÓN DISTAL 75	RADICULAR	Test de U de Mann-Whitney	0,223 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
6	RATIO CR 74 M		Test de U de Mann-Whitney	0,427 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
7	RATIO CR 74D		Test de U de Mann-Whitney	0,624 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
8	RATIO CR 75M		Test de U de Mann-Whitney	0,104 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
9	RATIO CR 75D		Test de U de Mann-Whitney	0,786 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula

El nivel de significación se establece en 0,05

a. Significación exacta

**Tabla 19. Resultados del Test U de Mann-Whitney. Grupo de estudio y control sexo femenino**

## RESULTADOS DEL TEST COMPARANDO EL GRUPO CONTROL CON EL GRUPO DE ESTUDIO EN EL SEXO MASCULINO

No existen diferencias significativas al 95% en la prueba de U de Mann-Whitney  $p > 0,05$  entre el grupo control y el grupo en el sexo masculino en todas las variables del estudio. (Tabla 20)

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	EDAD	Test de U de Mann-Whitney	0,136 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
2	REABSORCIÓN RADICULAR MESIAL	74 Test de U de Mann-Whitney	0,762 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
3	REABSORCIÓN RADICULAR DISTAL	74 Test de U de Mann-Whitney	0,254 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
4	REABSORCIÓN RADICULAR 75	Test de U de Mann-Whitney	0,596 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
5	REABSORCIÓN RADICULAR DISTAL	75 Test de U de Mann-Whitney	0,426 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
6	RATIO CR 74M	Test de U de Mann-Whitney	0,247 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
7	RATIO CR 74D	Test de U de Mann-Whitney	0,769 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
8	RATIO CR 75M	Test de U de Mann-Whitney	0,108 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula
9	RATIO CR 75D	Test de U de Mann-Whitney	0,751 <sup>a</sup>	No se rechaza la hipótesis nula

El nivel de significación se establece en 0,05

a. Significación exacta

***Tabla 20. Resultados del Test U de Mann-Whitney. Grupo de estudio y control sexo masculino.***

## 7- DISCUSIÓN

---

Existe mucha literatura científica sobre el desarrollo dentario y pocos sobre la reabsorción radicular en sujetos sanos. Aún más pocos sobre el desarrollo dentario en sujetos con OI y tan sólo un artículo científico que estudie la reabsorción radicular de los dientes primarios en sujetos con OI.

Los efectos del Bfs en niños con OI son más rápidos que en los adultos ya que la acción de los Bfs son procesos dependientes del crecimiento. (109) Por lo tanto, la alteración de los procesos fisiológicos será mayor si el tratamiento se inicia en edades tempranas. (110)

*Pero ¿Qué pasa si la acción de los osteoclastos se encuentra alterada? ¿Cómo repercute en la reabsorción fisiológica del diente temporal donde el osteoclasto tiene un papel crucial?*

Los osteoclastos y osteoblastos en la OI se aceleran según un artículo publicado por **Glorieux y cols.** en el 2000. (139) Esta aceleración disminuye equiparándose al grupo control en los pacientes con OI medicados con BFs según **Vourimies y cols.** (133)

**Vourimies y cols.** Demostraron que los Bfs retrasa la reabsorción radicular del 7.4 y 7.5. (133) utilizando el método de Haavikko modificado, nosotros también hemos obtenido resultados similares utilizando el método de Haavikko. Además de calcular el ratio corono radicular.

Entre las limitaciones del estudio incluyen el hecho de que se trata de un estudio transversal y que los grupos de estudio no se encuentran clasificados por la dosis de administración del Bfs. Por lo tanto, pueden existir diferencias entre los diferentes tipos de OI y entre la dosis de Bfs administradas ya que es probable que la gravedad de los efectos sean dosis dependientes.

Son necesarios más estudios con muestras más grandes de tipo longitudinal que no solo estudien la reabsorción radicular sino también su relación con el desarrollo dentario y la erupción de los dientes permanentes.

## 8- CONCLUSIONES

---

- A. Existe retraso en la **reabsorción radicular mesial del 7.4** en el grupo de estudio, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.
- B. Existe retraso en la **reabsorción radicular distal del 7.4** en el grupo de estudio. Y las diferencias son estadísticamente significativas con el método de Haavikko no así con el método ratio corono radicular.
- C. No existen diferencias en la **reabsorción radicular mesial y distal del 7.5** entre el grupo de estudio y el grupo control.
- D. Existe retraso en la **reabsorción radicular mesial y distal del 7.4** en el grupo de estudio al comparar con el grupo control en el **sexo femenino**. Y las diferencias son estadísticamente significativas con el método de Haavikko no así con el método ratio corno radicular.
- E. Existe retraso en la **reabsorción radicular mesial del 7.5** en el grupo de estudio al comparar con el grupo control en el **sexo femenino**. Y las diferencias son estadísticamente significativas con el método de Haavikko no así con el método ratio corno radicular.
- F. No existen diferencias en la **reabsorción radicular distal del 7.5** entre el grupo control y el grupo de estudio en el **sexo femenino**.
- G. No existen diferencias en la **reabsorción radicular mesial y distal del 7.4 y del 7.5** entre el grupo de estudio y el grupo control en el **sexo masculino**.

A nivel clínico una alteración en la reabsorción radicular de los dientes primarios es probable que aumente la necesidad de extracciones de dientes primarios que es lo que estamos observando en el título propio ***“Atención Odontológica Integrada en el Niño con Necesidades Especiales”*** Estos pacientes requieren un seguimiento de la cronología de erupción y desarrollo oclusal.



## 9- BIBLIOGRAFÍA

---

1. Marks SC, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption--models for developmental biologists. *Int J Dev Biol*. 1995 Feb;39(1):223–30.
2. Wise GE, Marks SC, Cahill DR. Ultrastructural features of the dental follicle associated with formation of the tooth eruption pathway in the dog. *J Oral Pathol*. 1985 Jan;14(1):15–26.
3. Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res*. 2009 May;12(2):67–73.
4. Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*. 2013 Oct;92(10):860–7.
5. Luan X, Ito Y, Dangaria S, Diekwisch TGH. Dental Follicle Progenitor Cell Heterogeneity in the Developing Mouse Periodontium. *Stem Cells Dev* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Mar 23];15(4):595–608. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/scd.2006.15.595>
6. Marks SC, Cahill DR. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Arch Oral Biol*. 1984;29(4):311–22.
7. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol*. 1980 Jul;9(4):189–200.
8. Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jan 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17184234>
9. Wise GE, Frazier-Bowers S, D’Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 2002;13(4):323–34.
10. Wise GE, Yao S, Odgren PR, Pan F. CSF-1 Regulation of Osteoclastogenesis for Tooth Eruption. *J Dent Res* [Internet]. 2005 Sep [cited 2018 Dec 27];84(9):837. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1630495/>
11. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J*

Dent Res. 2008 May;87(5):414–34.

12. Bosshardt DD, Schroeder HE. Cementogenesis reviewed: a comparison between human premolars and rodent molars. *Anat Rec*. 1996 Jun;245(2):267–92.

13. Zeichner-David M, Oishi K, Su Z, Zakartchenko V, Chen L-S, Arzate H, et al. Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat*. 2003 Dec;228(4):651–63.

14. Moxham BJ, Berkovitz BK. The effects of root transection on the unimpeded eruption rate of the rabbit mandibular incisor. *Arch Oral Biol*. 1974 Oct;19(10):903–9.

15. Berkovitz BK, Thomas NR. Unimpeded eruption in the root-resected lower incisor of the rat with a preliminary note on root transection. *Arch Oral Biol*. 1969 Jul;14(7):771–80.

16. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 5;97(25):13625–30.

17. Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jul 10;364(9429):149–55.

18. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):5807–12.

19. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise GE. Differentiation of Stem Cells in the Dental Follicle. *J Dent Res [Internet]*. 2008 Aug [cited 2019 Jan 13];87(8):767–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553250/>

20. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*. 2008 Feb;34(2):166–71.

21. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise GE. Differentiation of stem cells in the dental follicle. *J Dent Res*. 2008 Aug;87(8):767–71.

22. Luan X, Ito Y, Dangaria S, Diekwisch TGH. Dental follicle progenitor cell heterogeneity in the developing mouse periodontium. *Stem Cells Dev*. 2006 Aug;15(4):595–608.

23. Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, Möhl C, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol J Int Soc Matrix*

Biol. 2005 Apr;24(2):155–65.

24. Sowmya S, Chennazhi KP, Arzate H, Jayachandran P, Nair SV, Jayakumar R. Periodontal Specific Differentiation of Dental Follicle Stem Cells into Osteoblast, Fibroblast, and Cementoblast. *Tissue Eng Part C Methods*. 2015 Oct;21(10):1044–58.
25. Marks SC, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J Oral Pathol*. 1987 Apr;16(4):164–9.
26. Marks SC, Cahill DR, Wise GE. The cytology of the dental follicle and adjacent alveolar bone during tooth eruption in the dog. *Am J Anat*. 1983 Nov;168(3):277–89.
27. Wise GE, Marks SC, Cahill DR. Ultrastructural features of the dental follicle associated with formation of the tooth eruption pathway in the dog. *J Oral Pathol Med [Internet]*. 1985 [cited 2018 Dec 27];14(1):15–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0714.1985.tb00461.x>
28. Wise GE, Fan W. Changes in the tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bony crypts of rat molars during tooth eruption. *J Dent Res*. 1989 Feb;68(2):150–6.
29. Wise GE, Lin F, Zhao L. Transcription and translation of CSF-1 in the dental follicle. *J Dent Res*. 1995 Sep;74(9):1551–7.
30. Volejnikova S, Laskari M, Marks SC, Jr, Graves DT. Monocyte recruitment and expression of monocyte chemoattractant protein-1 are developmentally regulated in remodeling bone in the mouse. *Am J Pathol [Internet]*. 1997 May [cited 2018 Dec 27];150(5):1711. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1858191/>
31. Wise GE, Huang H, Que BG. Gene expression of potential tooth eruption molecules in the dental follicle of the mouse. *Eur J Oral Sci*. 1999 Dec;107(6):482–6.
32. Que BG, Wise GE. Colony-stimulating factor-1 and monocyte chemotactic protein-1 chemotaxis for monocytes in the rat dental follicle. *Arch Oral Biol*. 1997 Dec;42(12):855–60.
33. Liu D, Wise GE. Expression of endothelial monocyte-activating polypeptide II in the rat dental follicle and its potential role in tooth eruption. *Eur J Oral Sci*. 2008 Aug;116(4):334–40.
34. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H, Zhang Q. Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. *J Dent Res*. 2000 Dec;79(12):1937–42.
35. Kao J, Ryan J, Brett G, Chen J, Shen H, Fan YG, et al. Endothelial monocyte-activating

polypeptide II. A novel tumor-derived polypeptide that activates host-response mechanisms. *J Biol Chem.* 1992 Oct 5;267(28):20239–47.

36. Liu D, Wise GE. A DNA Microarray Analysis of Chemokine and Receptor Genes in the Rat Dental Follicle – Role of Secreted Frizzled-Related Protein-1 in Osteoclastogenesis. *Bone* [Internet]. 2007 Aug [cited 2018 Dec 28];41(2):266–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2023965/>

37. Liu D, Yao S, Pan F, Wise GE. Chronology and regulation of gene expression of RANKL in the rat dental follicle. *Eur J Oral Sci.* 2005 Oct;113(5):404–9.

38. Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J Exp Med.* 1999 Dec 20;190(12):1741–54.

39. Stanley ER, Guilbert LJ, Tushinski RJ, Bartelmez SH. CSF-1--a mononuclear phagocyte lineage-specific hemopoietic growth factor. *J Cell Biochem.* 1983;21(2):151–9.

40. Tanaka S, Takahashi N, Udagawa N, Tamura T, Akatsu T, Stanley ER, et al. Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):257–63.

41. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999 Jan 28;397(6717):315–23.

42. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, MacKay CA, D'Angelo M, Safadi FF, Popoff SN, et al. The osteopetrotic mutation toothless (tl) is a loss-of-function frameshift mutation in the rat *Csfl* gene: Evidence of a crucial role for CSF-1 in osteoclastogenesis and endochondral ossification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 29;99(22):14303–8.

43. Odgren PR, Kim N, MacKay CA, Mason-Savas A, Choi Y, Marks SC. The role of RANKL (TRANCE/TNFSF11), a tumor necrosis factor family member, in skeletal development: effects of gene knockout and transgenic rescue. *Connect Tissue Res.* 2003;44 Suppl 1:264–71.

44. Kim Y, Shin J, Li R, Cheong C, Kim K, Kim S. A novel anti-tumor cytokine contains an RNA binding motif present in aminoacyl-tRNA synthetases. *J Biol Chem.* 2000 Sep 1;275(35):27062–8.

45. Wise GE, Yao S. Expression of vascular endothelial growth factor in the dental follicle.

Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2003;13(2–4):173–80.

46. Yao S, Liu D, Pan F, Wise GE. Effect of vascular endothelial growth factor on RANK gene expression in osteoclast precursors and on osteoclastogenesis. *Arch Oral Biol*. 2006 Jul;51(7):596–602.

47. Wise GE, Yao S. Expression of tumour necrosis factor-alpha in the rat dental follicle. *Arch Oral Biol*. 2003 Jan;48(1):47–54.

48. Sicher H. Tooth Eruption: Axial Movement of Teeth with Limited Growth. *J Dent Res* [Internet]. 1942 Aug 1 [cited 2019 Jan 2];21(4):395–402. Available from: <https://doi.org/10.1177/00220345420210040901>

49. Cahill DR. The histology and rate of tooth eruption with and without temporary impaction in the dog. *Anat Rec*. 1970 Feb;166(2):225–37.

50. Wise GE, Yao S, Henk WG. Bone formation as a potential motive force of tooth eruption in the rat molar. *Clin Anat N Y N*. 2007 Aug;20(6):632–9.

51. Bartlett JD, Zhou Z, Skobe Z, Dobeck JM, Tryggvason K. Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice. *Connect Tissue Res*. 2003;44 Suppl 1:300–4.

52. Beertsen W, Holmbeck K, Niehof A, Bianco P, Chrysovergis K, Birkedal-Hansen H, et al. On the role of MT1-MMP, a matrix metalloproteinase essential to collagen remodeling, in murine molar eruption and root growth. *Eur J Oral Sci*. 2002 Dec;110(6):445–51.

53. Wise GE, Ding D, Yao S. Regulation of secretion of osteoprotegerin in rat dental follicle cells. *Eur J Oral Sci*. 2004 Oct;112(5):439–44.

54. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci*. 2007 Mar;49(1):1–12.

55. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE. FORMATION AND RESORPTION OF THREE DECIDUOUS TEETH IN CHILDREN. *Am J Phys Anthropol*. 1963;21(2):205–13.

56. Fanning EA. The relationship of dental caries and root resorption of deciduous molars. *Arch Oral Biol* [Internet]. 1962 Sep 1 [cited 2019 Feb 3];7(5):595–601. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003996962900663>

57. O'Meara WF, Knott VB. Serial Data on Primary Canine Root Resorption and Gingival Emergence of Permanent Successors. *Angle Orthod* [Internet]. 1967 Oct 1 [cited 2019 Feb

3];37(4):261–71. Available from: <http://www.angle.org/doi/abs/10.1043/0003-3219%281967%29037%3C0261%3ASDOPCR%3E2.0.CO%3B2>

58. Nanda RS. Root resorption of deciduous teeth in Indian children. *Arch Oral Biol.* 1969 Sep;14(9):1021–30.

59. Haavikko K. The physiological resorption of the roots of deciduous teeth in Helsinki children. *Proc Finn Dent Soc Suom Hammaslaakariseuran Toim.* 1973 Jun;69(3):93–8.

60. Zadik D, Klein H, Eidelman E, Chosack A. Root resorption of primary molars: a radiographic study. *ASDC J Dent Child.* 1975 Apr;42(2):140–2.

61. Prove SA, Symons AL, Meyers IA. Physiological root resorption of primary molars. *J Clin Pediatr Dent.* 1992;16(3):202–6.

62. Haralabakis NB, Yiagtzis SC, Toutountzakis NM. Premature or delayed exfoliation of deciduous teeth and root resorption and formation. *Angle Orthod.* 1994;64(2):151–7.

63. Saka H, Kikuchi A, Ide Y. A morphological study of root resorption of the maxillary first deciduous molars. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1996 Aug;37(3):137–44.

64. Bjerklin K, Bennett J. The long-term survival of lower second primary molars in subjects with agenesis of the premolars. *Eur J Orthod.* 2000 Jun;22(3):245–55.

65. Peretz B, Nisan S, Herteanu L, Blumer S. Root resorption patterns of primary mandibular molars and location of the premolar successors: a radiographic evaluation. *Pediatr Dent.* 2013 Oct;35(5):426–9.

66. Ten Cate AR, Anderson RD. An ultrastructural study of tooth resorption in the kitten. *J Dent Res.* 1986 Aug;65(8):1087–93.

67. Sasaki T, Motegi N, Suzuki H, Watanabe C, Tadokoro K, Yanagisawa T, et al. Dentin resorption mediated by odontoclasts in physiological root resorption of human deciduous teeth. *Am J Anat.* 1988 Dec;183(4):303–15.

68. Oshiro T, Shibasaki Y, Martin TJ, Sasaki T. Immunolocalization of vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase, cathepsin K, matrix metalloproteinase-9, and receptor activator of NFκB ligand in odontoclasts during physiological root resorption of human deciduous teeth. *Anat Rec.* 2001 01;264(3):305–11.

69. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory

factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 31;95(7):3597–602.

70. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309–19.

71. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res*. 2001 Mar;80(3):887–91.

72. Boabaid F, Berry JE, Koh AJ, Somerman MJ, McCauley LK. The role of parathyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts. *J Periodontol*. 2004 Sep;75(9):1247–54.

73. Fujihara R, Usui M, Yamamoto G, Nishii K, Tsukamoto Y, Okamatsu Y, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling. *J Periodontal Res*. 2014 Aug;49(4):508–17.

74. Thirunavukkarasu K, Miles RR, Halladay DL, Yang X, Galvin RJ, Chandrasekhar S, et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor-beta (TGF-beta). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF-beta effects. *J Biol Chem*. 2001 Sep 28;276(39):36241–50.

75. Castaneda B, Simon Y, Jacques J, Hess E, Choi Y-W, Blin-Wakkach C, et al. Bone resorption control of tooth eruption and root morphogenesis: Involvement of the receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK). *J Cell Physiol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Mar 18];226(1):74–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.22305>

76. Knott VB, O'Meara WF. Serial data on primary incisor root resorption and gingival emergence of permanent successors. *Angle Orthod*. 1967 Jul;37(3):212–22.

77. Fanning EA. Most cited: number 1. A longitudinal study of tooth formation and root resorption. *N Z Dent J*. 2008 Jun;104(2):60–1.

78. HM FA and L. A radiographic study of estimating age by deciduous mandibular canine and molar root resorption. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847543>

79. Haavikko K, Mattila K. The reliability of orthopantomograms in determining the stage of resorption of deciduous teeth. *Proc Finn Dent Soc Suom Hammaslaakariseuran Toim*. 1973

Jun;69(3):88–92.

80. Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2757–64.
81. Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, et al. CRTAP is required for prolyl 3- hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006 Oct 20;127(2):291–304.
82. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 14;7(9):540–57.
83. Byers, P. H. (1993) Osteogenesis imperfecta, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders* (Royce, P. M. and Steinman.
84. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3095–103.
85. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica* [Internet]. 2013 May [cited 2019 Jan 11];(4 Suppl). Available from: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=160&idlangart=ES>
86. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979 Apr;16(2):101–16.
87. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, et al. Positive Linear Growth and Bone Responses to Growth Hormone Treatment in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta: High Predictive Value of the Carboxyterminal Propeptide of Type I Procollagen. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2003 [cited 2019 Jan 11];18(2):237–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.2003.18.2.237>
88. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000 Jun;26(6):581–9.
89. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2002 Jan;17(1):30–8.



90. Smith R. The brittle bone syndrome: an update. *Curr Orthop* [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2019 Jan 12];13(3):218–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268089099900063>
91. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 1998 [cited 2019 Jan 12];79(12):1590–4. Available from: <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai%3Apure.amc.nl%3Apublications%2F96883ebc-aa6a-4666-b940-2966766555c3>
92. Guide to Osteogenesis Imperfecta [Internet]. studylib.net. [cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://studylib.net/doc/18848209/guide-to-osteogenesis-imperfecta>
93. Ríos Ródenas M, Ríos Ródenas M. La unión craneocervical en el paciente con osteogénesis imperfecta [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2016 [cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://eprints.ucm.es/37198/>
94. Marini J, Smith SM. Osteogenesis Imperfecta. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2019 Jan 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
95. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000 Sep;15(9):1650–8.
96. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199810013391402>. 2009 [cited 2019 Jan 12]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199810013391402>
97. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016;27(12):3427–37.
98. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007 Mar;28(3):209–21.

99. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol*. 1973 Apr;18(4):543–53.
100. Chang P-C, Lin S-Y, Hsu K-H. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod*. 2007 Jun;29(3):232–7.
101. Shilpa PS, David CM, Kaul R, Sanjay CJ, Narayan BKR. Brittle teeth with brittle bone in a family for four generations: Case report and literature review. *Contemp Clin Dent* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 12];3(2):197–201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3425106/>
102. O’Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Feb;87(2):189–96.
103. Libman RH. Anesthetic considerations for the patient with osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* [Internet]. 1981 Sep [cited 2019 Jan 12];(159):123–5. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7285448>
104. Lund A, Muller J, Skovby F. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* [Internet]. 1999 Jun [cited 2019 Jan 12];80(6):524–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717948/>
105. Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013 Sep;28(9):2001–7.
106. Antoniazzi F. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Jun 2];367. Available from: <http://www.dovepress.com/current-and-emerging-treatments-for-the-management-of-osteogenesis-imp-peer-reviewed-article-TCRM>
107. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):947–52.
108. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 May;20(5):758–63.
109. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002

Nov;110(9):1293–9.

110. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman R, Fedarko N, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2003 Feb;72(2):103–12.

111. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:209–57.

112. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2008 Sep [cited 2018 Nov 21];83(9):1032–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611606071>

113. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:209–57.

114. Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone.* 2001 Dec;29(6):553–9.

115. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem [Internet]*. 2001 Nov 1 [cited 2018 Nov 21];38(6):608–23. Available from: <http://acb.sagepub.com/lookup/doi/10.1258/0004563011901037>

116. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2961–78.

117. Bradaschia-Correa V, Moreira MM, Arana-Chavez VE. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats. *Cell Tissue Res [Internet]*. 2013 Jul [cited 2019 Mar 18];353(1):79–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00441-013-1623-9>

118. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Näpänkangas JP, Ylitalo KV, Mönkkönen J, Rogers MJ, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol.* 2002 May;61(5):1255–62.

119. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular

mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011 Jul;49(1):34–41.

120. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw - H. Katsarelis, N.P. Shah, D.K. Dhariwal, M. Pazianas, 2015 [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034515572021>

121. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011 Jul;49(1):2–19.

122. Castillo H, Samson-Fang L, American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review Panel. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jan;51(1):17–29.

123. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2018 Nov 21];159(suppl\_1):S33–9. Available from: [https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/159/suppl\\_1/S33.xml](https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/159/suppl_1/S33.xml)

124. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):400–9.

125. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer ML. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Nov 21];116(3):195–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0722.2008.00529.x>

126. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*. 2007 Dec;330(3):475–85.

127. Hodgson B. More about bisphosphonates. *J Am Dent Assoc* 1939. 2009 Jul;140(7):829–30; discussion 830.

128. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int*. 2010 Jun;86(6):502–10.

129. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2007 Nov 8 [cited 2018 Nov 21];330(3):475–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00441-007-0499-y>

130. Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent*

Res. 1998 Jan;77(1):8–15.

131. Lézot F, Chesneau J, Battaglia S, Brion R, Castaneda B, Farges J-C, et al. Preclinical evidence of potential craniofacial adverse effect of zoledronic acid in pediatric patients with bone malignancies. *Bone*. 2014 Nov;68:146–52.

132. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J*. 2014 Mar;59(1):9–19.

133. Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*. 2017;94:29–33.

134. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer ML. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta [Internet]. 2008 [cited 2018 Nov 21]. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/mksg/eos/2008/00000116/00000003/art00001>

135. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer ML. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2008 [cited 2019 Jan 14];116(3):195–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0722.2008.00529.x>

136. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*. 2002 Mar;60(2):65–71.

137. O’Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Feb;87(2):189–96.

138. Eveleth PB, Tanner JM. *Worldwide Variation in Human Growth* by Phyllis B. Eveleth [Internet]. Cambridge Core. 1991 [cited 2019 Feb 3]. Available from: [/core/books/worldwide-variation-in-human-growth/0E6E8B888E2F2B9F4F17112935BA1928](http://www.cambridge.org/core/books/worldwide-variation-in-human-growth/0E6E8B888E2F2B9F4F17112935BA1928)

139. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000 Jun;26(6):581–9.

.

## 10- ANEXOS

---

### ANEXO 1 CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE LA FUNDACIÓN AHUCE Y LA UCM.

---



#### **CONVENIO DE COLABORACIÓN**

entre la

**FUNDACIÓN AHUCE**

y la

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

En Madrid, a 1 de diciembre de 2017.

## ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

CÓDIGO.....

### CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a: .....  
.....(\*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación  
de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a  
cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad  
Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño  
con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de  
Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y  
Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de  
la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica,  
para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna  
maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo  
para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las  
orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código  
numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999  
de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar  
parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a ..... de ..... de 200.....

Nombre del firmante:.....  
DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....  
DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(\*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su  
asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

## ANEXO 3 APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



Hospital Clínico San Carlos



### Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/033-E

22 de febrero de 2013

#### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaría del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las adaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaría del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Hospital Clínico San Carlos

Página 1 de 1

Doctor Martín Lagos, s/n. Madrid 28040 Madrid España

Tel. 91 330 3413 Fax. 91 330 32 99 Correo electrónico ceic.hcsc@salud.madrid.org



## ANEXO 4 FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Ficha de recogida de datos

Número de ficha:

Nombre y apellido  
Sexo  
Fecha de nacimiento  
Fecha de toma de la radiografía  
Edad: (años/meses/días)

Tipo de OI

Medicación

Tipo

fecha de inicio:

### 1- Método de evaluar los estadios de desarrollo dentario Método de Demirjian

Estadio de desarrollo dentario (método de Demirjian)	Puntuación de madurez
34	
35	

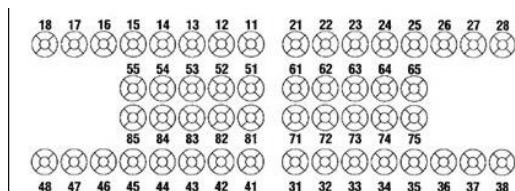
### 2- Método para evaluar el patrón de reabsorción radicular (indicar)

Categorías	7.4 (mesial)	7.4 (distal)	7.5 (mesial)	7.5 (distal)
Sin reabsorción radicular (raíz completa)	1	1	1	1
¼ de reabsorción radicular	2	2	2	2
½ de reabsorción radicular	3	3	3	3
¾ de reabsorción radicular	4	4	4	4
La raíz está reabsorbida completamente (4/4 de RR)	5	5	5	5
Exfoliación	6	6	6	6

### 3- Método para obtener el ratio corono radicular

	Altura coronal	Longitud de la raíz	Ratio corono-radicular
74		M: D:	M: D:
75		M: D:	M: D:

### 4- Dientes erupcionando



## ANEXO 5 MATRIZ DE DATOS DEL GRUPO CONTROL

CASO	INCLUIDO	EDAD	SEXO	DESARROLLO DENTARIO		REABSORCIÓN RADICULAR 74		REABSORCIÓN RADICULAR 75		RATIO CR		RATIO CR	
				34	35	MESIAL	DISTAL	MESIAL	DISTAL	74M	74D	75M	75D
1	SI	6	M	3	2	1	1	1	1	1.65	1.44	1.54	1.65
2	SI	6.3	M	4	3	2	2	2	1	1.09	1.19	1.36	1.6
3	SI	6.4	M	4	3	2	1	1	2	1.22	1.37	1.34	1.05
4	SI	7.51	F	4	5	4	3	2	2	0.39	0.91	0.99	0.93
5	SI	7.29	M	5	4	3	3	2	1	1.06	0.87	1.09	1.43
6	SI	7.57	F	7	6	4	4	3	2	0.53	0.55	0.75	0.9
7	SI	7.73	M	4	3	2	2	2	1	1.22	1.22	0.99	1.5
8	SI	7.77	M	4	3	3	3	2	1	1.01	0.92	0.88	1.49
9	SI	7.8	F	5	4	2	3	3	2	1.09	0.94	0.83	1.2
10	SI	8.1	F	6	5	3	3	2	1	0.84	0.93	1.25	1.54
11	SI	8.00	F	6	5	3	3	2	1	0.73	0.77	0.92	1.53
12	SI	8.25	F	5	4	1	2	2	1	1.19	1.03	1.25	1.56
13	SI	8.21	M	6	5	2	2	1	1	0.99	1.06	1.75	1.68
14	SI	8.73	M	6	5	2	3	2	2	1.19	1	1.04	1.13
15	SI	8.96	M	7	6	2	3	2	3	1.02	0.78	1.25	0.83
16	SI	9.85	F	7	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
17	SI	9.09	F	6	6	5	3	2	3	0.27	0.9	1.22	0.72
18	SI	9.07	F	7	6	5	5	4	3	0.1	0.16	0.32	0.74
19	SI	9.97	M	5	4	3	2	2	1	0.84	1.09	1.08	1.54
20	SI	9.14	M	7	6	6	6	3	3	NA	NA	0.97	1
21	SI	9.25	M	5	4	2	3	2	2	1.12	1.01	1.47	1.47
22	SI	10	M	7	6	6	6	5	5	NA	NA	0.2	0.26
23	SI	10.08	F	8	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
24	SI	10.05	F	7	6	6	6	5	5	NA	NA	0.03	0.02
25	SI	10.41	M	7	6	6	6	5	5	NA	NA	0.03	0.07
26	SI	10.43	M	6	5	4	3	2	1	0.54	0.85	1.35	1.45
27	SI	10.93	F	7	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
28	SI	11.03	F	7	6	6	6	5	5	NA	NA	0.05	0.04
29	SI	11.37	M	7	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
30	SI	11.05	M	7	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
31	SI	11.77	M	8	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
32	SI	11.19	F	8	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
33	SI	11.32	F	7	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA
34	SI	9.8	F	7	6	6	6	2	3	NA	NA	0.96	1.16
35	SI	9.9	M	7	7	6	6	6	6	NA	NA	NA	NA

## ANEXO 6 MATRIZ DE DATOS DEL GRUPO DE ESTUDIO

CASO	INCLUIDO	EDAD	SEXO	DESARROLLO DENTARIO		REABSORCIÓN RADICULAR 74		REABSORCIÓN RADICULAR 75		RATIO CR		RATIO CR	
				34	35	MESIAL	DISTAL	MESIAL	DISTAL	74M	74D	75M	75D
1	SI	5.01	M	4	3	3	4	3	1	0.9	0.85	0.79	1.4
2	SI	6.23	M	4	3	3	2	3	3	0.96	1.03	0.94	0.9
3	SI	6.54	M	4	3	2	3	3	2	1.29	0.85	0.69	1.19
4	SI	6.63	F	4	3	2	2	1	2	1.16	1.15	1.59	1.31
5	SI	6.67	F	4	3	3	3	2	3	0.8	0.82	1.18	0.83
6	SI	6.88	F	4	3	3	3	2	2	0.99	0.93	1.29	1.4
7	SI	7.22	M	4	3	1	1	1	1	1.78	1.49	1.48	1.89
8	SI	7.28	F	4	3	1	2	4	1	1.18	1.51	0.97	1.65
9	SI	7.36	M	5	4	2	4	3	2	1.35	0.78	0.84	1.04
10	SI	7.43	F	4	3	4	3	2	2	0.67	0.75	0.8	0.96
11	SI	7.47	M	5	4	3	3	2	2	1.1	0.9	1.23	1.22
12	SI	7.9	M	4	3	4	2	3	1	0.63	1.02	0.77	1.2
13	SI	8.05	F	6	5	1	2	2	1	1.44	1.29	1.3	1.49
14	SI	8.14	F	6	5	4	4	4	4	0.45	0.4	0.51	0.66
15	SI	8.16	M	5	4	3	3	3	1	0.88	1.2	0.78	1.47
16	SI	8.69	F	6	5	4	3	4	2	0.74	1.08	0.88	1.27
17	SI	8.83	M	4	3	4	1	3	1	0.53	1.74	0.8	1.89
18	SI	8.91	M	6	5	3	2	2	3	1.08	1.3	1.4	1.08
19	SI	9.34	F	6	5	5	5	2	4	0.41	0.39	1.11	0.56
20	SI	9.6	M	6	5	4	4	3	3	0.74	0.77	0.83	0.82
21	SI	9.69	M	6	5	4	2	2	1	0.59	1.41	1.43	1.67
22	SI	9.7	F	6	5	4	2	1	4	0.66	1.04	1.4	0.44
23	SI	10.08	F	6	5	5	5	3	2	0.36	0.18	0.84	1.15
24	SI	11.48	F	6	5	5	5	2	4	0.74	0.48	1.22	0.94
25	SI	11.86	M	8	7	5	5	5	5	0.4	0.01	0.01	0.03
26	NO		F	5	4	5	5	3	3				
27	NO		F	6	5	4	4	2	2				
28	NO	6.83	M	4	AGENESIA	3	3	2	2	0.85	0.81	1.14	1.53
29	NO	6.71	F	5	AGENESIA	2	2	1	1	1.01	1.18	1.69	1.9
30	NO	11.11	M	5	AGENESIA	5	5	1	1				